

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020722 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/505, A61P 35/00, 31/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09728

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. August 2002 (30.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 43 272.0 4. September 2001 (04.09.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN,
Matthias [DE/DE]; Sonnenweg 17, 88441 MITTEL-
BIBERACH (DE). GRAUERT, Matthias [DE/DE];
Osterbergstrasse 10, 88400 BIBERACH (DE). BRE-
ITFELDER, Steffen [DE/DE]; Weihergasse 21, 88433
ASSMANNSHARDT (DE). EICKMEIER, Christian
[DE/DE]; Ayestrasse 10/2, 88441 MITTELBIBERACH
(DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400
BIBERACH (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten
[DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 OCHSENHAUSEN
(DE). REDEMANN, Norbert [DE/DE]; Koehlesrain 48,
88400 BIBERACH (DE). SCHNAPP, Gisela [DE/DE];
Esterbuch 5, 88400 BIBERACH-RINDENMOOS (DE).
STEEGMAIER, Martin [DE/AT]; Schloeglgasse 12/B5,

A-1120 WIEN (AT). BAUER, Eckhart [DE/DE]; Nick-
elshalde 11, 88400 BIBERACH (DE). QUANT, Jens,
Jürgen [DE/AT]; Hafergasse 32, A-2353 GUNTRAMS-
DORF (AT).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216
INGELHEIM (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

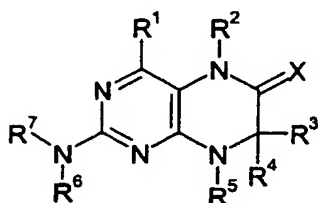
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DIHYDROPTERIDINONES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF AS
MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE DIHYDROPTERIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWEN-
DUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel dihydropteridinones of general for-
mula (I), wherein the groups X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁷ are defined as per the
claims and the description, to the isomers thereof, to a method for producing said
dihydropteridinones and to the use thereof as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Dihydropteri-
dine der allgemeinen Formel (I), wobei die Reste X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁷ die
in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Iso-
mere, Verfahren zur Herstellung dieser Dihydropteridinone sowie deren Verwendung

als Arzneimittel.

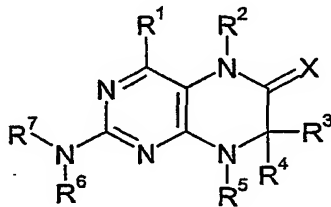
NOT AVAILABLE COPY

WO 03/020722 A1

Neue Dihydropteridinone, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Dihydropteridinone der allgemeinen Formel

(I)



wobei die Reste X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Dihydropteridinone sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Hintergrund der Erfindung

Pteridinon-Derivate sind als Wirkstoffe mit antiproliferativer Wirkung aus dem Stand der Technik bekannt. WO 01/019825 beschreibt die Verwendung von Pteridinonderivaten zur Behandlung von Tumor- und Viruserkrankungen. Die Resistenz vieler Tumorarten erfordert die Entwicklung neuer Arzneimittel zur Tumorbekämpfung.

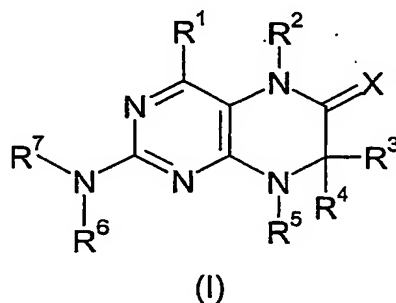
Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue Verbindungen mit antiinflammatorischer und antiproliferativer Wirkung bereitzustellen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Reste X und R¹ bis R⁷ die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Zellzykluskinasen wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität spezifischer Zellzykluskinasen in

Zusammenhang stehen und durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

10 R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, NH_2 , XH , Halogen und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

15 R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO , XH , $-X-C_1$ - C_2 -Alkyl und einer gegebenenfalls substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Heterocycloalkyl, $-X$ -Aryl, $-X$ -Heteroaryl, 20 $-X$ -Cycloalkyl, $-X$ -Heterocycloalkyl, $-NR^8$ -Aryl, $-NR^8$ -Heteroaryl, $-NR^8$ -Cycloalkyl, - und $-NR^8$ -Heterocycloalkyl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $COXR^8$, $CON(R^8)_2$, COR^8 und XR^8 , oder

25 R^3 und R^4 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R⁵ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und -C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

5 R³ und R⁵ oder R⁴ und R⁵ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R⁶ gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

R⁷ Wasserstoff oder -CO-X-C₁-C₄-Alkyl, und

10

X jeweils unabhängig voneinander, O oder S,

R⁸ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-

15 Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl und Phenyl,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

20

bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

25

X und R⁶ die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R¹ Wasserstoff,

R² ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer CHO, OH, und

30

CH₃-Gruppe,

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine C_2 - C_5 -Alkylbrücke,

5

R^5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkenyl, oder

R^3 und R^5 oder R^4 und R^5 gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

10 C_3 - C_4 -Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann, und

R^7 Wasserstoff

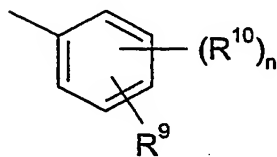
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,

15 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 - R^5 , R^7 , R^8 und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und R^6 ein Rest der allgemeinen Formel



25

worin

n 1, 2, 3 oder 4,

R^9 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls

30 substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, -CONH- C_1 - C_{10} -Alkylen,

-O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Cycloalkyl, -O-Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocycloalkyl oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-C₁-C₆-Alkyl-Q¹, -CONR⁸-C₁-C₁₀-Alkyl-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀-Alkenyl-Q¹, -CONR⁸-Q², Halogen, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸OC₁-C₁₀ AlkylQ¹ und CONR⁸OQ²,

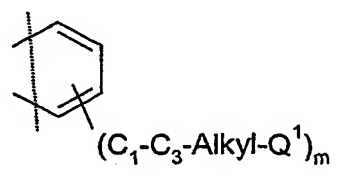
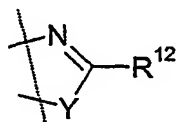
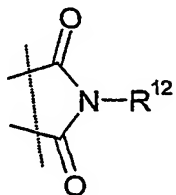
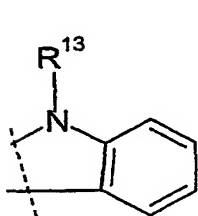
Q¹ Wasserstoff, -NHCOR⁸, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten -NH-Aryl-, -NH-Heteroaryl-, Aryl-, Heteroaryl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppe,

Q² Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl-, C₃-C₈-Heterocycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- und C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₈-cycloalkyl-Gruppe,

R¹⁰ gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl, -O-C₁-C₆-Alkyl, -O-C₂-C₆-Alkenyl, -O-C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ und Halogen, oder

benachbarte Reste R⁹ und R¹⁰ gemeinsam eine Brücke der allgemeinen Formel



Y O, S oder NR¹¹,
m 0, 1 oder 2

R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl, und

R¹² Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, -C₁-C₃-Alkyl-Phenyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyridyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyrazinyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyrimidinyl und -C₁-C₃-Alkyl-Pyridazinyl,

R¹³ C₁-C₆-Alkyl

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, bedeuten.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R³-R⁶, R⁸ und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R¹ Wasserstoff,

R² CH₃, und

R⁷ Wasserstoff,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur Verwendung als Arzneimittel.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

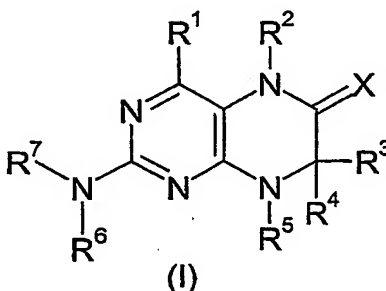
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, verabreicht.

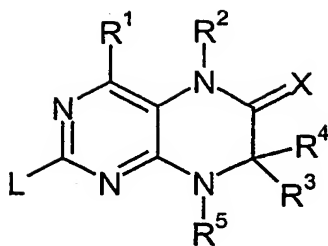
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

R¹-R⁷ und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

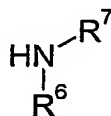


(II)

worin

R¹-R⁵ und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen und L eine Abgangsgruppe ist,

- 5 mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (III)

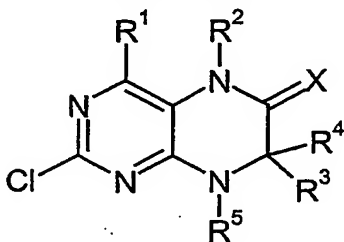


(III)

worin

- 10 R⁶ und R⁷ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (II),

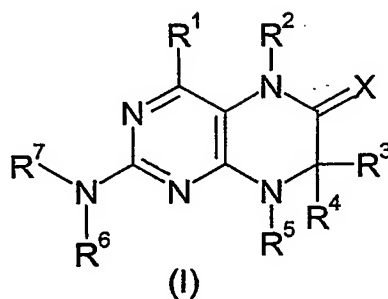


(II)

- 15 worin

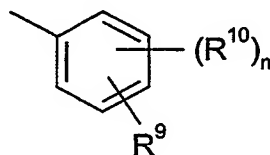
R¹-R⁵ und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen. Verbindungen der Formel (II) stellen wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),

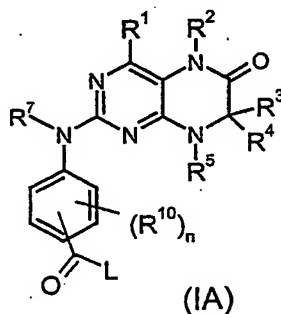


worin

R^6 ein Rest der allgemeinen Formel,



R^9 ein gegebenenfalls substituierter Rest -CONH-C₁-C₁₀-Alkylen oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CONR⁸-C₁-C₁₀-Alkyl-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀-Alkenyl-Q¹, -CONR⁸-Q², und -COOR⁸ bedeutet, und R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (IA)



worin

R¹ bis R⁵, R⁷ und R¹⁰ vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und
L eine Abgangsgruppe bedeutet,

mit einem primären oder sekundären Amin zu dem entsprechenden Amid oder mit
5 einem Alkohol zu dem entsprechenden Ester umgesetzt wird.

Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind,
werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen
bevorzugt 1 – 6, besonders bevorzugt 1–4 Kohlenstoffatomen bezeichnet,

10 beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl,
Octyl, Nonyl und Decyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend
genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und
Decyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt
15 die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die
Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung
Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc.

In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise
können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod
20 substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor und Chlor. Besonders
bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es können gegebenenfalls auch alle
Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

Ebenso können in den vorstehend genannten Alkylgruppen, soweit nicht anders
beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome beispielsweise
25 durch einen gegebenenfalls substituierten Rest ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus CN, OCOCH₃, Aryl, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl,
vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl,
gesättigtes oder ungesättigtes Heterocycloalkyl, vorzugsweise Pyrazolyl,
Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, einen Aminrest,
30 vorzugsweise Methylamin, Benzylamin, Phenylamin oder Heteroarylamino,
gesättigte oder ungesättigte bicyclische Ringsysteme, vorzugsweise

Benzimidazolyl und Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl oder Cyclopropyl, ersetzt sein.

Als Alkylbrücke werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Propylen-, Isopropylen-, n-Butylen, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc. Brücken bezeichnet. Besonders bevorzugt sind Propylen- und Butylen-Brücken. In den genannten Alkylbrücken können gegebenenfalls 1 bis 2 C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 - 6 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 2 - 3 Kohlenstoffatomen betrachtet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Beispielsweise werden genannt: Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propenyl, Butenyl etc. sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butylen n-Butenyl, 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, 1.1-Dimethylethenyl, 1.2-Dimethylethenyl etc.

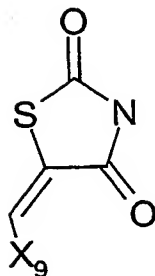
In den vorstehend genannten Alkenylgruppen können, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor und Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt sein.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen,

beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl etc., vorzugsweise Ethinyl oder Propinyl.

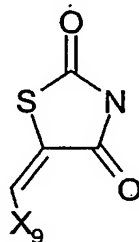
In den vorstehend genannten Alkynylgruppen können, soweit nicht anders
5 beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere
Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die
Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die
Substituenten Fluor und Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es
können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkynylgruppe ersetzt
10 sein.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 14
Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt
Phenyl, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere
15 der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -
OCF₃, -NH₂, Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise
Fluor oder Chlor, C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt C₁-C₃-Alkyl,
besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl
oder -O-Ethyl, -N-methyl -tetrahydro-oxazinyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl,
20 vorzugsweise -COOCH₂CH₃, -COO-C(CH₃)₃ oder -COOCH₃, -CONH₂,
-CONH-C₁-C₁₀-Alkyl, wobei dieses Alkyl gegebenenfalls weiterhin substituiert sein
kann, gegebenenfalls substituiertes -CONH-C₃-C₆-Cycloalkyl, vorzugsweise
gegebenenfalls substituiertes -CONH-Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiertes
-CONH-Heterocycloalkyl, vorzugsweise piperidinyl, pyrrolidinyl oder piperazinyl,
25 gegebenenfalls substituiertes -CONH-Heteroaryl, vorzugsweise gegebenenfalls
substituiertes -CONH-Pyridyl, – gegebenenfalls substituiertes -CONH-Aryl,
vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes -CONH-Phenyl, -CONMeC₁-C₃-Alkyl,
wobei dieses Alkyl gegebenenfalls weiterhin substituiert sein kann, vorzugsweise
-CONMeCH₂-Pyridyl, Benzimidazol oder
30 einen Rest der Formel



- 5 Als 5-10-gliedrige mono- oder bicyclische Heteroarylringe in denen bis zu drei C-
 Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe
 Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein können werden beispielsweise
 Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin,
 Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiadiazol, Oxadiazol
 10 genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heterocyclen gegebenenfalls
 ferner an einen Benzolring anneliert sein kann, vorzugsweise benzimidazol, und
 wobei diese Heterocyclen, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen
 oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen können: OH, NO₂,
 CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C₁-C₁₀-Alkyl,
 15 vorzugsweise C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt C₁-C₃-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl
 oder Ethyl, -O-C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -methyl-N-
 tetrahydro-oxazinyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise -COO-C(CH₃)₃
 oder -COOCH₃, -CONH₂,
 gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl,
 20 vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Pyridyl oder Pyrazinyl,
 -CONH-C₁-C₁₀-Alkyl, wobei dieses Alkyl seinerseits gegebenenfalls substituiert
 sein kann, gegebenenfalls substituiertes -CONH-C₃-C₆-Cycloalkyl, vorzugsweise
 gegebenenfalls substituiertes -CONH-Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiertes
 -CONH-Heteroaryl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes -CONH-Pyridyl, -
 25 gegebenenfalls substituiertes -CONH-Aryl, vorzugsweise gegebenenfalls
 substituiertes -CONH-Phenyl, -CONMeC₁-C₃-Alkyl, wobei dieses Alkyl seinerseits

gegebenenfalls substituiert sein kann, vorzugsweise $-\text{CONMeCH}_2\text{-Pyridyl}$, benzimidazol oder einen Rest der Formel



- 5 Als Cycloalkylreste werden gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylreste mit 3 - 8 Kohlenstoffatomen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder
10 mehrere Substituenten tragen, vorzugsweise =O, oder an einen Benzolring anneliert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

- 15 Als Heterocycloalkylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, 5-, 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, beispielsweise Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan,
20 Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxazinyl, Isothiazol, Pyrazolidin genannt, vorzugsweise Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, genannt, wobei der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert
25 sein kann.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Als Abgangsgruppe L wird, gleich oder verschieden, eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl, vorzugsweise Chlor bezeichnet.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, 10 beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure, vorliegen.

- Der Substituent R^1 kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, NH_2 , XH , vorzugsweise OH, Halogen, vorzugsweise Fluor oder 15 Chlor und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Halogenatome, vorzugsweise Fluor oder Chlor, substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeuten. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^1 Wasserstoff.

- 20 Der Substituent R^2 kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO, XH , vorzugsweise OH, $-X-C_1-C_2$ -Alkyl, vorzugsweise $-O-CH_3$ oder $-O-CH_2CH_3$, und einer gegebenenfalls substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe, wobei die Alkylgruppe vorzugsweise aus 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, insbesondere bevorzugt aus einem Kohlenstoffatom besteht und gegebenenfalls substituiert sein 25 kann, bevorzugt durch Halogenatome, insbesondere bevorzugt durch Fluoratom, bedeuten. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^2 Methyl.

- Die Substituenten R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} - 30 Alkyl, vorzugsweise C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder Propyl, insbesondere bevorzugt Methyl oder Ethyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, vorzugsweise Ethenyl oder Propenyl, bevorzugt Ethenyl,

C₂-C₁₀-Alkynyl, vorzugsweise Ethinyl oder Propinyl, Aryl, bevorzugt gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Heteroaryl, C₃-C₈-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl und Cyclobutyl, C₃-C₈-Heterocycloalkyl, -X-Aryl, -X-Heteroaryl, -X-Cycloalkyl, , -X-Heterocycloalkyl, -NR⁸-Aryl, -NR⁸-Heteroaryl, -NR⁸-Cycloalkyl und

5 -NR⁸-Heterocycloalkyl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ und XR⁸, vorzugsweise Wasserstoff, bedeuten oder

Die Reste R³ und R⁴ können gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke,

vorzugsweise eine Ethylen-, Propylen- oder Butylenbrücke, wobei die Propylen-

10 oder Butylenbrücke 1 bis 2 Heteroatome, vorzugsweise Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann, besonders bevorzugt eine Ethylenbrücke bedeuten.

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R³ Methyl oder Ethyl. Der

Substituent R⁴ bedeutet insbesondere bevorzugt Wasserstoff oder Methyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R³ und R⁴ Methyl bedeuten.

15 Alle in der Bedeutung für R³ und R⁴ genannten Reste können gegebenenfalls substituiert sein.

Der Rest R⁵ kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, beispielsweise C₁-C₆-

20 Alkyl-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl-Heteroaryl, vorzugsweise C₁-C₆-Alkyl, besonders

bevorzugt C₁-C₅-Alkyl, insbesondere bevorzugt Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, -CH₂-

Cyclohexyl, (CH₂)_{1,2}Cyclopropyl oder (CH₂)₄-OCOCH₃, C₂-C₁₀-Alkenyl,

vorzugsweise Propenyl, Butenyl, Pentenyl oder Hexenyl, bevorzugt Propenyl oder Hexenyl,

25 C₂-C₁₀-Alkynyl, vorzugsweise Propinyl, Butinyl oder Pentinyl, bevorzugt Propinyl,

Aryl, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl, -C₃-C₆-Cycloalkyl, vorzugsweise

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl und -C₃-C₆-Cycloalkenyl,

vorzugsweise Cyclohexenyl oder Cyclopentenyl, bedeuten, oder die Substituenten

R³ und R⁵ oder R⁴ und R⁵ bilden gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

30 C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome, vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann,

Alle in der Bedeutung für R^5 genannten Reste können gegebenenfalls substituiert sein.

Der Substituent R^6 kann gegebenenfalls substituiertes Aryl, oder Heteroaryl, vorzugsweise Aryl, bevorzugt Phenyl, bedeuten.

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^6 einen Phenyl- Rest, der substituiert sein kann durch einen der nachstehend beschriebenen Reste R^9 und R^{10} , wobei der Phenylring einen der Reste R^9 , vorzugsweise in para-Stellung, und einen, zwei, drei oder vier, bevorzugt einen oder zwei, der Reste R^{10} , vorzugsweise in ortho- oder meta-Stellung tragen kann.

Der Substituent R^7 kann Wasserstoff oder $-CO-X-C_1-C_4$ -Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff bedeuten.

X bedeutet jeweils unabhängig voneinander O oder S, vorzugsweise O.

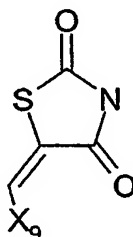
Die in den Definitionen der Substituenten R^3 und R^4 genannten Reste R^8 bedeuten jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkinyl und Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff oder C_1-C_2 -Alkyl.

Der Substituent R^9 kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl, Ethyl oder Propyl, besonders bevorzugt Methyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl, $-CONH-C_1-C_{10}$ -Alkylen, vorzugsweise $-CONH-C_1-C_3$ -Alkylen, bevorzugt $-CONH-C_1-C_2$ -Alkylen, $-O$ -Aryl, bevorzugt $O-C_6-C_{10}$ -Aryl, besonders bevorzugt O -Phenyl, $-O$ -Heteroaryl, $-O$ -Cycloalkyl, bevorzugt $O-C_3-C_6$ -Cycloalkyl, besonders bevorzugt O -Cyclopropyl, $-O$ -Heterocycloalkyl, Aryl, bevorzugt C_6-C_{10} -Aryl, besonders bevorzugt Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl, bevorzugt C_3-C_6 -Cycloalkyl, besonders bevorzugt Cyclopropyl, und Heterocycloalkyl, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-O-C_1-C_6$ -Alkyl- Q^1 , $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -Alkyl- Q^1 , $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -Alkenyl- Q^1 , $-CONR^8-Q^2$, Halogen,

beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, OH, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{COR}^8$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NHCOR}^8$, $\text{CONR}^8\text{OC}_1\text{-C}_{10}\text{-AlkylQ}^1$ und CONR^8OQ^2 , bedeuten, wobei Q1 und Q2 die vorstehend genannten Bedeutungen haben.

Vorzugsweise bedeutet R^9 einen der folgenden Reste $-\text{CONH-C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, bevorzugt $-\text{CONH-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, besonders bevorzugt $-\text{CONH-C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl}$, wobei dieses Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann, durch CN, gegebenenfalls substituiertes Aryl, vorzugsweise gegebenfalls substituiertes Phenyl, Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, gesättigtes oder ungesättigtes Heterocycloalkyl, vorzugsweise

Pyrazolyl, Pyrrolidinyll, Piperidinyll, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, einen Aminrest, vorzugsweise Methylamin, Benzylamin, Phenylamin oder Heteroarylammin, gesättigte oder ungesättigte bicyclische Ringsysteme, vorzugsweise Benzimidazolyl und Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl. Weiterhin bedeutet R^9 vorzugsweise $-\text{CONH-Heteroaryl}$, bevorzugt $-\text{CONH-Pyridyl}$, $-\text{CONH-C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, bevorzugt $-\text{CONH-Cyclopropyl}$ $-\text{CONH-Cyclobutyl}$ oder $-\text{CONH-Cyclopentyl}$, insbesondere bevorzugt $-\text{CONH-Cyclopropyl}$; $-\text{CONH-C}_3\text{-C}_{10}\text{-Heterocycloalkyl}$, $-\text{CONH-C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$, bevorzugt $-\text{CONH-Phenyl}$, $\text{COO-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, besonders bevorzugt COOCH_3 , COOH , Halogen, bevorzugt F oder Chlor, OH oder ein Rest der Formel



Alle in der Definition von R^9 aufgeführten Reste können gegebenfalls substituiert sein, vorzugsweise durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, OCH_3 , Cl, F, CH_3 , COOH , CONHCH_2Ph und $\text{CONHCH}_2\text{-pyrazinyl-CH}_3$.

Der Substituent R^{10} kann jeweils gleich oder verschieden sein und einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenfalls substituiertem $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$

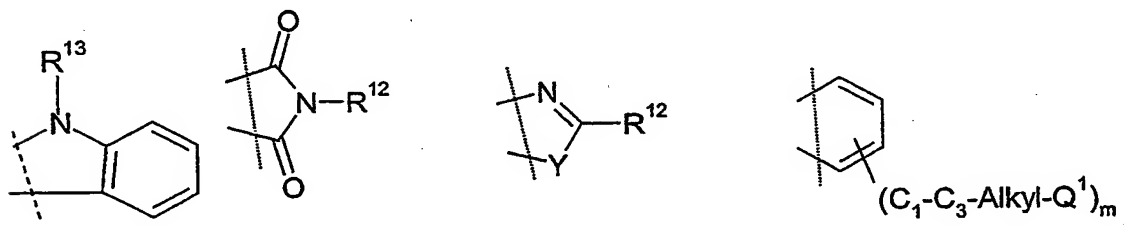
Alkyl, vorzugsweise C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, vorzugsweise C₂-C₃-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl, vorzugsweise C₂-C₃-Alkynyl, -O-C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise -O-C₁-C₃-Alkyl, -O-C₂-C₆-Alkenyl, -O-C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

- 5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ und Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bedeuten.

Vorzugsweise bedeutet der Substituent R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methoxy, insbesondere

- 10 bevorzugt Methoxy.

Benachbarte Reste R⁹ und R¹⁰ können gemeinsam eine Brücke der allgemeinen Formel



bedeuten, wobei

Y O, S oder NR¹¹, vorzugsweise NR¹¹,

m 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

- 20 R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt Wasserstoff,

R¹² Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, -C₁-C₃-Alkyl-Phenyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyridyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyrazinyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyrimidinyl und -C₁-C₃-Alkyl-Pyridazinyl, vorzugsweise Phenyl, Pyridyl und Pyrazinyl, und
5 R¹³ C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeuten.

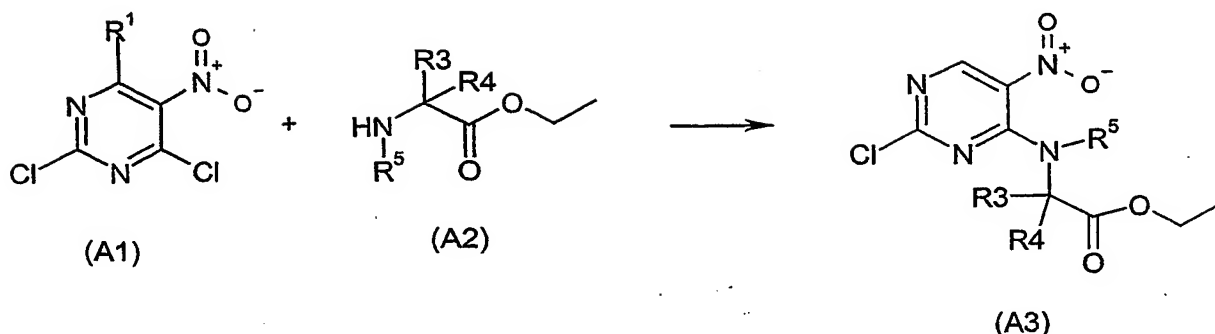
10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den im folgenden beschriebenen Syntheseverfahren A und B erfolgen, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln (A1) bis (A6) die zuvor genannten Bedeutungen haben. Diese Verfahren sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen ohne selbige auf deren Gegenstand zu beschränken.

Verfahren A

Stufe 1A

Eine Verbindung der Formel (A1) wird mit einer Verbindung der Formel (A2) zu einer Verbindung der Formel (A3) umgesetzt (Schema 1A). Diese Reaktion kann
20 gemäß WO 0043369 oder WO 0043372 durchgeführt werden. Verbindung (A1) ist kommerziell, beispielsweise bei City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, USA, erhältlich. Verbindung (A2) kann nach literaturbekannten Vorschriften (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 314-333; b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373-6374; c) R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1912-1915; d)
25 F.E. Dutton, B.H. Byung *Tetrahedron Lett.* **1998**, 30, 5313-5316; e) J. M. Ranajuh, M. M. Joullie *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1379-1384.) hergestellt werden.

Schema 1A



In Stufe 1A werden 1 Äquivalent der Verbindung (A1) und 1 bis 1,5 Äquivalente,, bevorzugt 1,1 Äquivalente einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat,

5 Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, besonders bevorzugt Kaliumcarbonat, in einem Verdünnungsmittel, beispielsweise Aceton, wässriges Aceton, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan, vorzugsweise Aceton oder Diethylether, besonders bevorzugt Aceton, gerührt.

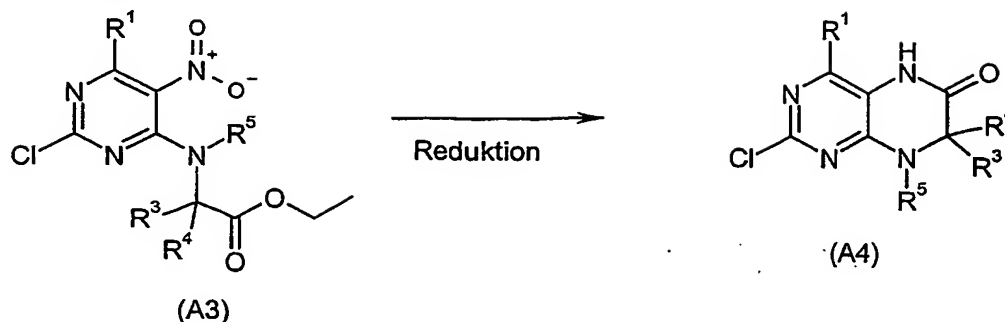
10 Bei einer Temperatur von 0 bis 15 °C, bevorzugt 5 bis 10 °C, wird 1 Äquivalent einer Aminosäure der Formel (A2) gelöst in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan, bevorzugt Aceton, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf eine Temperatur von 18°C bis 30 °C, vorzugsweise etwa 22°C, erwärmt und anschließend weitere

15 10 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 12 Stunden, weitergerührt. Danach wird das Verdünnungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Gemisch zwei bis dreimal eines organischen Lösungsmittels beispielsweise, Diethylether oder Ethylacetat, vorzugsweise Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der

20 Rückstand (Verbindung A3) kann ohne vorherige Aufreinigung in Stufe 2 eingesetzt werden.

Stufe 2A

25 Die in Stufe 1A erhaltene Verbindung (A3) wird an der Nitrogruppe reduziert und zur Verbindung der Formel (A4) zyklisiert (Schema 2A).

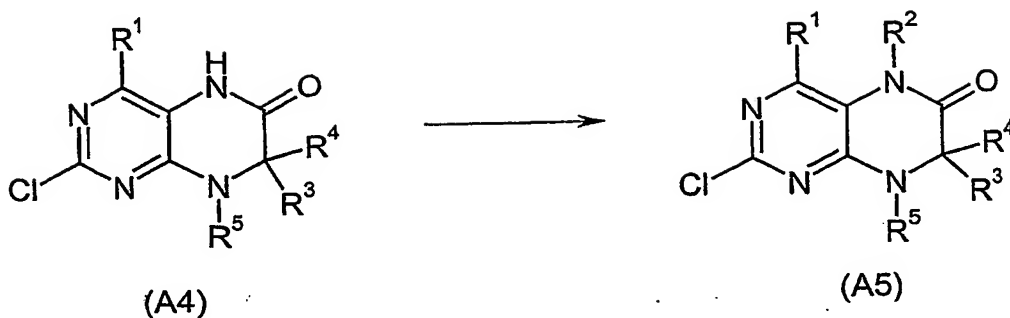
Schema 2A

In Stufe 2A werden 1 Äquivalent der Nitroverbindung (A3) in einer Säure gelöst, vorzugsweise Eisessig, Ameisensäure oder Salzsäure, bevorzugt Eisessig, gelöst und auf 50 bis 70 °C, vorzugsweise etwa 60 °C, erwärmt. Anschließend wird ein Reduktionsmittel, beispielsweise Zink, Zinn, oder Eisen, bevorzugt Eisenpulver, bis zum Abschluß der exothermen Reaktion hinzugefügt und 0,2 bis 2 Stunden, vorzugsweise 0,5 Stunden, bei 100 bis 125 °C, vorzugsweise bei etwa 117 °C, gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Eisensalz abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise Ethylacetat oder Dichlormethan/ Methanol 9/1 und halbgesättigte NaCl-Lösung, aufgenommen und beispielsweise über Kieselgur Kieselgur filtriert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (Verbindung (A4)) kann chromatographisch oder mittels Kristallisation gereinigt oder als Rohprodukt in Stufe 3A der Synthese eingesetzt werden.

Stufe 3A

Die in Stufe 2A erhaltene Verbindung (A4) kann durch elektrophile Substitution gemäß Schema 3A zur Verbindung der Formel (A5) umgesetzt werden.

Schema 3A

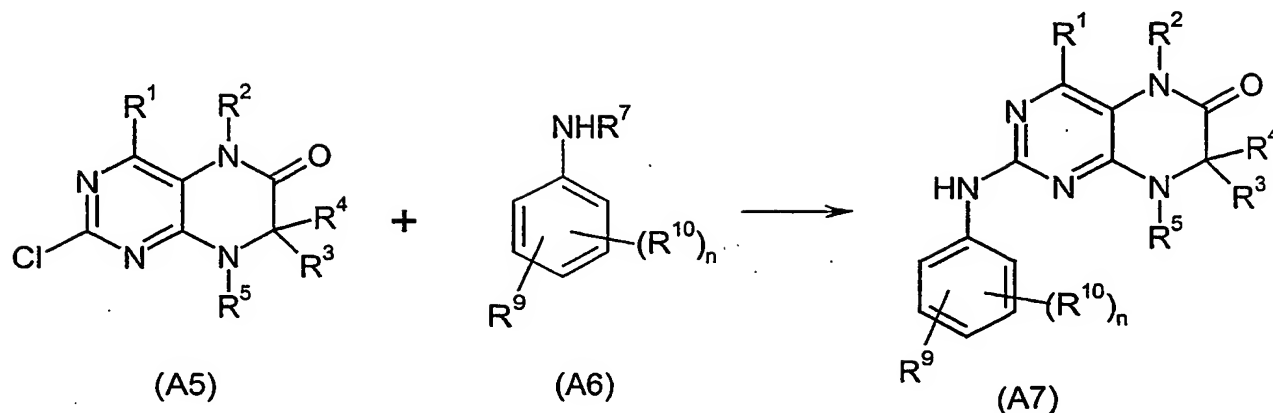


In Stufe 3A werden 1 Äquivalent des Amides der Formel (A4) in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, vorzugsweise Dimethylacetamid, gelöst und auf etwa -5 bis 5 °C, vorzugsweise 0°C, abgekühlt.

Anschließend wird 0,9 bis 1,3 Äquivalente Natriumhydrid und 0,9 bis 1,3 Äquivalente Äquivalent Alkylhalogenid, beispielsweise Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 0,1 – 3 Stunden, vorzugsweise etwa 1 Stunde, bei etwa 0 bis 10 °C, vorzugsweise bei etwa 5 °C, gerührt und kann gegebenenfalls weitere 12 Stunden bei diesem Temperaturbereich stehengelassen werden. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und mit Wasser und einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dichlormethan, Ethylacetat, extrahiert. Die organischen Phasen werden eingeeengt. Der Rückstand (Verbindung (A5)) kann chromatographisch, vorzugsweise über Kieselgel, gereinigt werden.

Stufe 4A

Die Aminierung der in Stufe 3A erhaltenen Verbindung (A5) zur Verbindung der Formel (A7) (Schema 4A) kann nach den literaturbekannten Methoden der Varianten 4.1 A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie *J. Chem. Soc.* **1951**, 1218-1221; b) F. H. S. Curd, F. C. Rose *J. Chem. Soc.* **1946**, 343-348., 4.2 A (a) Banks *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1131 b) Ghosh and Dolly *J. Indian Chem. Soc.* **1981**, 58, 512-513 durchgeführt werden.

Schema 4A

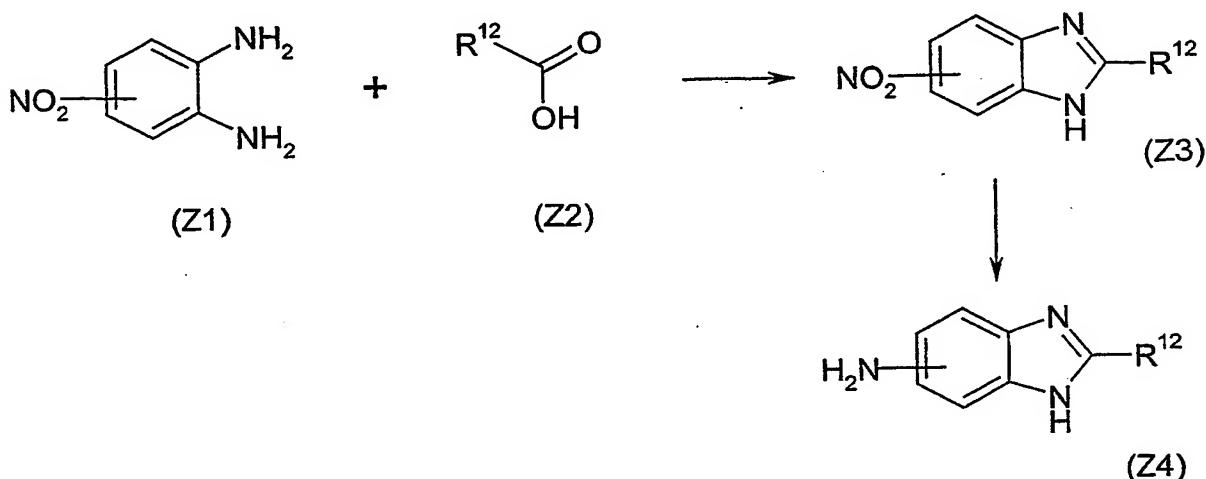
Beispielsweise werden in Variante 4.1 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente, vorzugsweise etwa 2 Äquivalent der Verbindung (A6) ohne Lösungsmittel oder einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Toluol, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, oder Dioxan, bevorzugt Sulfolan über 0,1 bis 4 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde, bei 100 bis 220 °C, vorzugsweise bei etwa 160 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird durch Zugabe von org. Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen beispielsweise Diethylether/Methanol, Ethylacetat, Methylenchlorid, oder Diethylether, vorzugsweise Diethylether/Methanol 9/1, das Produkt (A7) kristallisiert oder chromatographisch gereinigt.

Beispielsweise wird in Variante 4.2 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente der Verbindung (A6) mit Säure, beispielsweise 1-10 Äquivalente 10-38%ige Salzsäure und/oder einem Alkohol beispielsweise Ethanol, Propanol, Butanol, bevorzugt Ethanol unter Rückfluß 1 bis 48 Stunden, vorzugsweise etwa 5 Stunden, gerührt.

Das ausgefallene Produkt (A7) wird abfiltriert und gegebenenfalls mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem geeigneten org. Lösungsmittel kristallisiert.

Im Falle, daß R^6 die Bedeutung eines gegebenenfalls substituierten Benzimidazols hat, kann die Herstellung der Verbindungen (A6) nach literaturbekannten Methoden beispielsweise entsprechend folgendem Schema erfolgen:



5

Demgemäß werden beispielsweise, 33 mmol, der Verbindung (Z1), 49 mmol, der Verbindung (Z2) und 49 mmol, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxydihydroquinolin (EEDQ) in 50 ml, eines organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Dimethylformamid, bei etwa 100 bis 130 °C, vorzugsweise bei etwa 115 °C, 1 bis 4 Stunden, vorzugsweise etwa 3 Stunden, gerührt. Anschließend wird die abgekühlte Reaktionslösung auf 50 bis 400 ml, vorzugsweise etwa 200 ml einer Wasser/Ethylacetat Mischung (Mischungsverhältnis etwa 1:1) gegeben. Die entstandenen Kristalle (Z3) werden abgesaugt und gewaschen.

10

Anschließend werden, 4,2 mmol, der Verbindung (Z3), mit 12,5 mmol, Zinn(II)chlorid und 30 mmol Kaliumcarbonat in etwa 50 ml, eines organischen Verdünnungsmittels, vorzugsweise Ethylacetat bei etwa 22 °C, 4 bis 48 Stunden, vorzugsweise etwa 24 Stunden, gerührt. Nach Zugabe von 22 g Kieselgur wird mit einem organischen Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemisch, vorzugsweise mit einem Gemisch Dichlormethan / Methanol (9:1) extrahiert, die vereinigten Extrakte eingeeengt und der entstandene Niederschlag (Z4) oder entstandene Kristalle (Z4), isoliert.

20

Stufe 5A

Im Falle, daß R^9 die Bedeutung, $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-Alkyl-Q}^1$, $-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_5\text{-Alkyl}$ oder $-\text{CONR}^8-\text{Q}^2$ besitzt, wobei die Substituenten die zuvor genannten

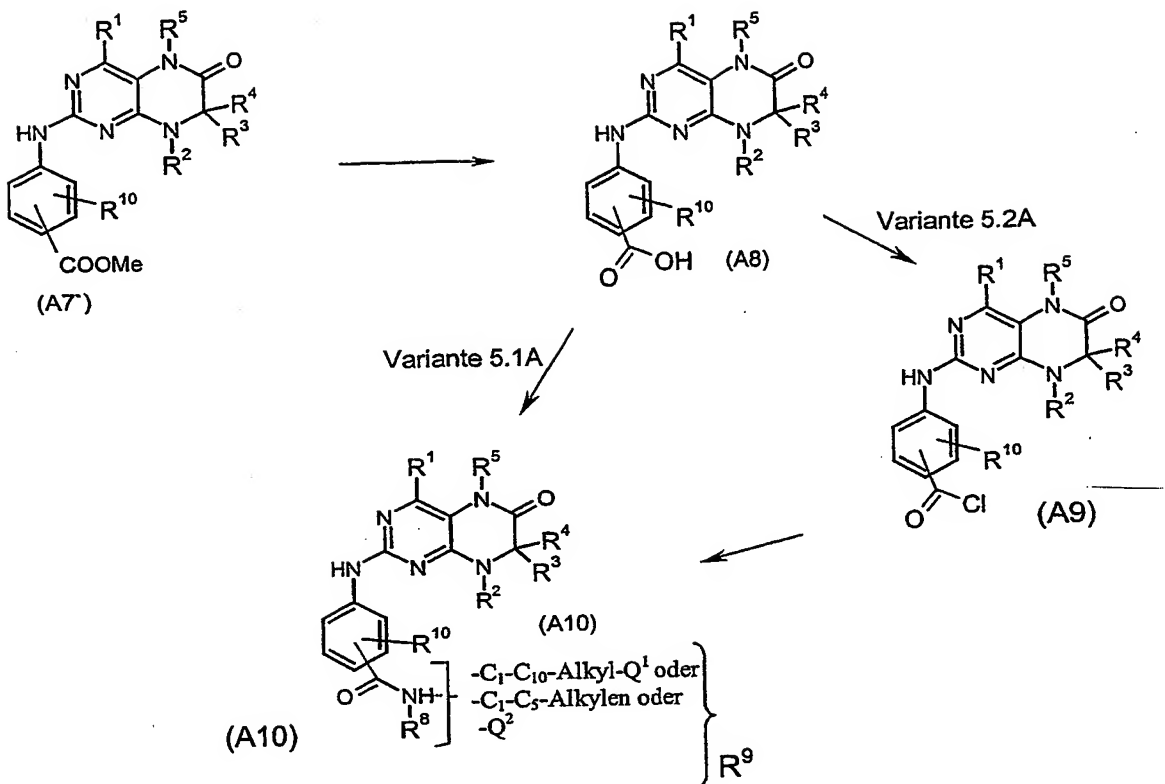
- 5 Bedeutungen haben, kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach literaturbekannten Methoden beispielsweise entsprechend Schema 5A erfolgen.

Die in Stufe 4A erhaltene Verbindung ($A7'$) kann entweder durch Verseifung und anschließende Aminierung zum Amid der allgemeinen Formel ($A10$) (Schema (5A)

- 10 Variante 5.1A, oder durch Verseifung, mit anschließender Überführung in das Säurechlorid ($A9$) und nachfolgende Aminierung (Schema (5A) Variante 5.2A, umgesetzt werden.

Schema 5A

15



5 Variante 5.1 A:

In Variante 5.1 A werden beispielsweise 20 mmol des Esters (A7') in etwa 100ml einer Base, vorzugsweise 1N Natriumhydroxidlösung oder Lithiumhydroxidlösung und etwa 500 ml eines Alkohols, beispielsweise mit Ethanol, Dioxan oder Methanol, vorzugsweise Methanol, bis zur vollständigen Umsetzung des Esters

10 erhitzt. Anschließend wird der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird in etwa 200 ml Wasser aufgenommen und unter Kühlung mit Säure beispielsweise Salzsäure, vorzugsweise mit 2 N Salzsäure, angesäuert. Das Produkt (A8) wird abfiltriert und getrocknet.

Bespielsweise werden etwa 0,5 mmol der Verbindung (A8) mit etwa 0,5 mmol O-Benzotriazolyl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat(TBTU) und etwa 1,4

15 mmol, Diisopropylethylamin (DIPEA) in etwa 5 ml eines organischen Verdünnungsmittels, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidion, Dimethylacetamid, vorzugsweise Dimethylformamid, gelöst. Nach Zugabe von etwa 0,75 mmol, eines den Substituenten R⁹ bildenden Amins

wird das Reaktionsgemisch 0,1 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 12 Stunden bei 20°C bis 100°C gerührt. Über beispielsweise Kristallisation oder chromatographische Reinigung wird das Produkt der Formel (A10) erhalten.

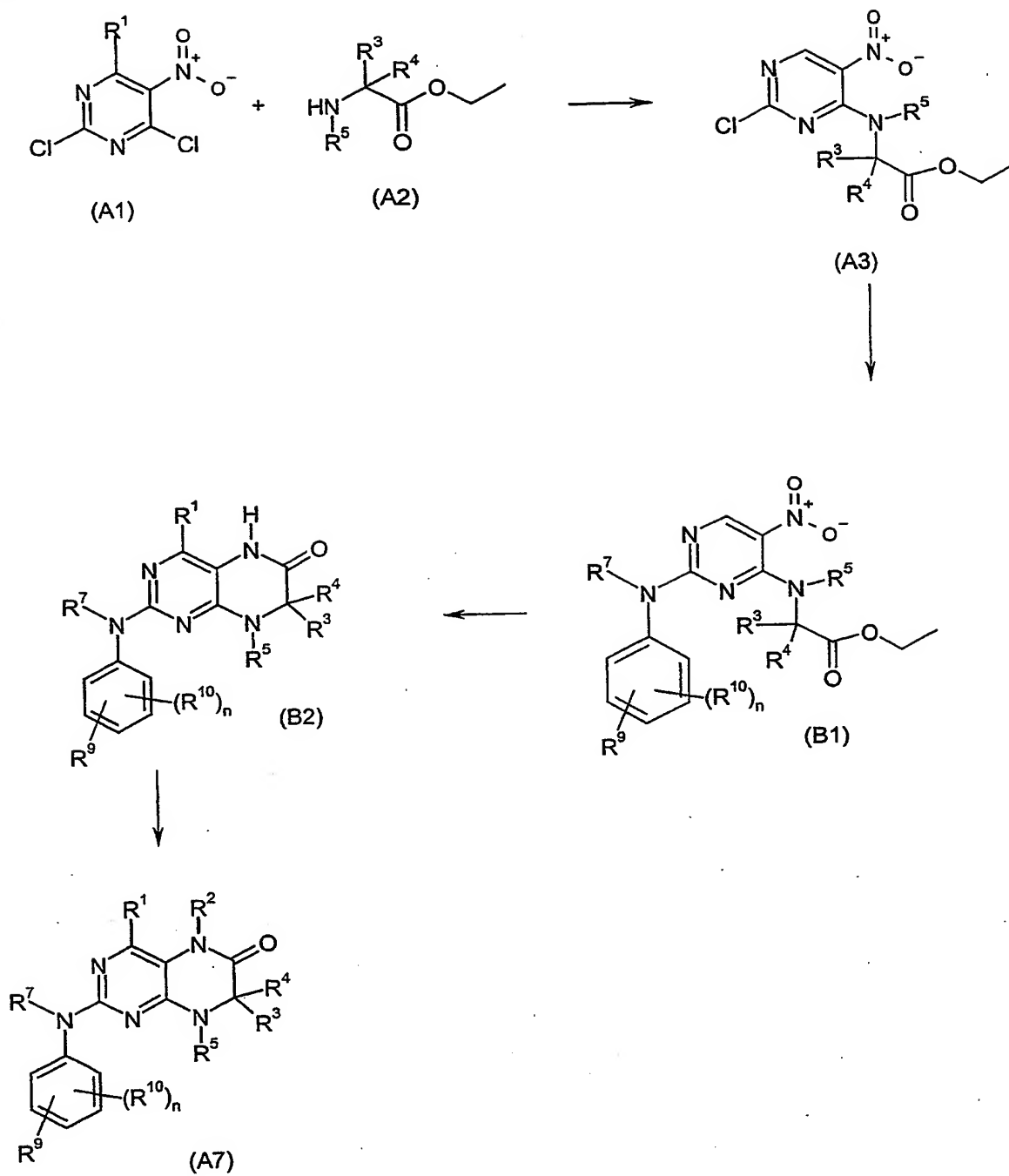
5 Variante 5.2 A:

In Variante 5.2 A werden beispielsweise etwa 1 mmol der Säure (A8) in etwa 2,7 ml, Thionylchlorid suspendiert. Das Gemisch wird auf 40°C bis 80 °C, vorzugsweise etwa 50 °C erwärmt und bei konstanter Temperatur dem Reaktionsgemisch unter Rühren 2 bis 10 Tropfen, vorzugsweise etwa 3 Tropfen, Dimethylformamid zugefügt. Anschließend wird bis zum Reaktionsende bei 90°C, gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wird abdestilliert. Etwa 1 mmol des entstandenen Säurechlorids (A9) werden in etwa 30 ml eines organischen Verdünnungsmittels, beispielsweise Dichlormethan, gelöst. Nach Zugabe eines den Substituenten R⁹ bildenden Amins wird bei etwa 22°C, gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der verbleibende Rückstand wird mit einem organischen Verdünnungsmittel, beispielsweise Methanol, gewaschen. Die Mutterlauge wird, beispielsweise chromatographisch, gereinigt und eingengt. Es verbleibt das Produkt (A10).

20

Verfahren B

Alternativ zu oben beschriebenen Verfahren kann wie in Schema B dargestellt nach literaturbekannten Methoden im Anschluß an Stufe 1A zunächst eine Aminierung der Verbindung (A3) und eine anschließende Zyklisierung des Produktes (B1) zur Verbindung (B2) erfolgen. Die weitere Substitution der Verbindung (B2) zur Verbindung (A7) kann beispielsweise analog Stufe 3A erfolgen.

Schema B

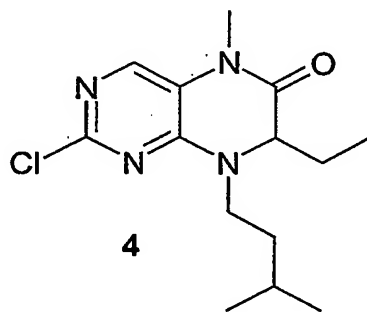
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Analogie zu nachfolgenden Synthesebeispielen synthetisiert werden. Diese Beispiele sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweise zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf dessen Gegenstand zu

5 beschränken.

Beispiel 63 und Beispiel 109 :

Zur Synthese der Verbindungen 63 und 109 wird zunächst eine

10 Zwischenverbindung 4



wie im folgenden beschrieben hergestellt.

15 38,9 ml (0,263 mol) 2-Brombuttersäureethylester und 36,4 g (0,263 mol) Kaliumcarbonat wurden in 350 ml Ethylacetat vorgelegt, und anschließend 46,7 ml (0,402 mol) Isoamylamin, in 70 ml Ethylacetat gelöst, schnell zugetropft. Es wurde 20 h unter Rückfluß gekocht. Entstandenes Salz wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft, mit 50 ml Toluol versetzt und erneut zur Trockene eingedampft.

20 Ausbeute: 54,3 g einer Verbindung 1 (rotes Öl)

54,3 g der Verbindung 1, gelöst in 400 ml Aceton und 30,7 g (0,222 mol) Kaliumcarbonat wurden unter Rühren auf 8° C gekühlt, mit einer Lösung von 43,1 g (0,222 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 250 ml Aceton versetzt und
25 anschließend 24 h bei RT gerührt.

Die entstandene Suspension wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser und Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 87,3 g einer Verbindung 2 (braunes Öl)

5

44,1 g der Verbindung 2 wurden in 800 ml Eisessig gelöst, auf 65° C erwärmt und mit 36 g Eisenpulver portionsweise versetzt. Danach wurde 3 h bei 70° C gerührt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

10 Der Rückstand wurde in Dichlormethan / Methanol 90:10 auf Kieselgel aufgezogen, eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Ethylacetat / Cyclohexan 1:1) gereinigt.

Der Rückstand wurde aus Ethylacetat / Petrolether gefällt.

Ausbeute: 16,1 g einer Verbindung 3 (beiges Pulver)

15

16,1 g der Verbindung 3 wurden in 75 ml Dimethylacetamid gelöst und unter Stickstoff-Atmosphäre unter Rühren auf 5° C gekühlt. Dann wurde 2,51 g (0,063 mol) NaH, 60%ige Dispersion in Mineralöl, zugegeben, wobei die Temperatur vorübergehend auf 16° C anstieg. Nach 30 Min. wurde 3,94 ml (0,063 mol)

20 Methyljodid, gelöst in 75 ml Dimethylacetamid zugegeben, und 24 h bei 22° C gerührt.

Das Lösungsmittel wurde eingedampft, mit 200 ml Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt, anschließend mit Petrolether ausgerührt.

Ausbeute: 15,1 g einer Verbindung 4 (gelbes Pulver)

25 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): = 7.80 (1H, s), 4.35 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.60- 1.40 (m, 3H), 0.90 (m, 6H), 0.70 (t, 3H).

Synthese von Beispiel 63

30 2,5 g der Verbindung 4, 1,43 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäure, 1,25 mL konz. Salzsäure, 150 mL dest. Wasser und 37,5 mL Ethanol wurde 10 h unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in

Methanol ausgerührt. Anschließend wurde der Niederschlag mit Hilfe von Petrolether und Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g einer Verbindung 5 (weißes Pulver)

- 5 0,2 g der Verbindung 5, 5 mL Benzylamin, 0,16 g TBTU, 0,17 g DIPEA wurden in 2 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die organische Phase eingengt. Bei der Zugabe von Petrolether/Ethylacetat 9:1 fällt das Produkt als hellbeige Kristalle aus.
- 10 Ausbeute: 0.18 g. Smp.: 178°C

Synthese von Beispiel 109 :

- 15 5 g 2 Amino-5-nitroanilin, 6,03 g 4-Pyridylcarbonsäure, 12,1 g EEDQ werden in 50 mL DMF gelöst und bei 115°C 1,75 h gerührt, dann wird im Vakuum das DMF abdestilliert und die Reaktionsmischung anschließend bei 180°C 1 h erhitzt. Der Rückstand wird in 30 mL DMF aufgenommen, mit 200 mL Wasser und 100 mL Ethylacetat versetzt. Der entstandene Kristallbrei wird abfiltriert und mit Wasser,
- 20 Ethylacetat und Ether gewaschen.
- Ausbeute: 5.8 g einer Verbindung 6

- 2g der Verbindung 6 wird mit 0,2 g Pd/C 5 %ig in 30 mL Ethanol versetzt und in Gegenwart von Wasserstoff hydriert. Anschließend wird eingengt und aus
- 25 Ethanol und Toluol kristallisiert.
- Ausbeute: 1.75 g weißes Pulver einer Verbindung 7.

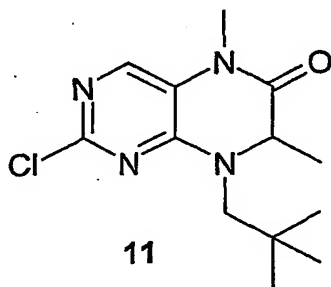
- 0.2 g der Verbindung 5, 0,28 g der Verbindung 7, 0,001 g Natrium-tert.butylat, 2.5 mL Ethylenglycoldimethylether, 0,006 g Palladium(II) acetat und 0,22 g 2-(Di-tert.-butylphospino)biphenyl werden in 1,5 mL N-Methylpyrrolidon (NMP) gelöst. Dann
- 30 wird für 0,5 h auf 160°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend über 20

g Kieselgel gereinigt und das Produkt aus Ether, Ethylacetat und Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 0,04 g gelbe Kristalle. Smp.: 180°C

5 Beispiel 218, 58 und 4:

Zur Synthese der Verbindungen 218, 58 und 4 wird zunächst eine Zwischenverbindung 11



10 wie im folgenden beschrieben hergestellt.

55,8 g DL-Alaninmethylester x HCl wurden in 500 ml Methanol gelöst, dann wurde 76,1 ml 30%ige Natriummethylat-Lösung zugegeben und das Salz abfiltriert. Dem
15 Filtrat wurden 37,8 g Trimethylacetaldehyd zugesetzt, dann 22 h stehen gelassen. Danach erfolgte die Zugabe von 9,5 g 10%igem Pd/C, es wurde 3,1 h bei 0,5 bar und 20° C hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur abgesaugt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen, die Salze über Kieselgur filtriert und das Filtrat eingedampft.

20 Ausbeute: 55,8 g einer Verbindung 8 (klare Flüssigkeit)

48,5 g 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin wurden in 400 ml Diethylether vorgelegt, 41,0 g Kaliumhydrogencarbonat in 400 ml Wasser zugegeben, auf -5° C gekühlt. 43,3 g der Verbindung 8 wurden in 400 ml Diethylether gelöst und bei -5° C zugetropft.
25 Es wurde 1 h bei -5° C und 2 h bei 0° C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch 24 h stehen gelassen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 79,2 g einer Verbindung 9 (gelbes Harz)

79,0 g der Verbindung 9 wurden in 1000 ml Eisessig gelöst und auf 70° C erwärmt. Nach Entfernen der Heizquelle wurden 52 g Eisen portionsweise
5 zugegeben. Die Temperatur stieg auf etwa 110° C an, es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde heiß filtriert und das Filtrat eingedampft.

Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit 150 ml konz. HCl versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit
10 Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden eingedampft, auf Kieselgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Da die isolierte Substanz noch stark verunreinigt war, wurde nochmals über Kieselgel gereinigt. Die gewünschte Verbindung kristallisierte aus, die Kristalle
15 wurden abgesaugt. Die Mutterlauge wurde eingedampft und aus Ethylacetat / Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 17,63 g einer Verbindung 10

7,6 g der Verbindung 10 und 6,4 ml Methyljodid wurden in 75 ml Dimethylacetamid
20 (DMA) vorgelegt und auf -15° C gekühlt. 1,25 g NaH, 60%ige Dispersion in Mineralöl, wurde portionsweise zugegeben, 30 min. bei -10° bis -5° C gerührt. Anschließend wurden 150 ml Eiswasser zugesetzt, Kristalle abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen. Die Kristalle wurden in Dichlormethan aufgenommen, über Kieselgur filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.
25 Es wurde aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 6,3 g der Verbindung 11 (beige Kristalle)

¹H-NMR (250 MHz): = 7,73 (1H, s), 4,35 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 1,31 (d, 3H), 0,95 (s, 9H).

30 Synthese von Beispiel 218

0,2 g der Verbindung 11, 3,5-Difluor-4-hydroxyanilin und 0,75 mL Sulfolan wurden 15 min auf 130°C, 15 min auf 140°C und 10 min auf 170°C erhitzt. Anschließend wurde mit Ether versetzt, die überstehende Lösung abdekantiert und der Rückstand aus Methanol/Ether kristallisiert und erneut aus Methanol
5 umkristallisiert.

Ausbeute: 0,15 g weiße Kristalle. Smp.: >250°C

Synthese von Beispiel 4

6,3 g der Verbindung 11 werden in 25 mL Sulfolan bei 100°C gelöst, dann mit 4,0
10 g 4-Aminobenzoesäureethylester versetzt und 1 h auf 170°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz mit 50 mL Ether versetzt. Nach einsetzender Kristallisation wurden weitere 50 mL Ether und 50 mL Methanol zugegeben. Die Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,6 g einer Verbindung 12 (gelbliche Kristalle), Smp: ab 65°C tritt

15 Zersetzung ein

3,55 g der Verbindung 12 wurden in 250 mL Methanol suspendiert und bei 60°C mit 25 mL 4N Natronlauge versetzt. Nach 6 h wurde 15 mL Eisessig zugegeben, die entstandenen Kristalle abfiltriert und mit Methanol/Ether gewaschen.

20 Ausbeute: 1,2 g einer Verbindung 13 (weiße Kristalle)

1,5 g der Verbindung 13 wurden in 7,5 mL Thionylchlorid gelöst und für 1 h auf 80°C erwärmt. Dann wurde vom Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrührt, die Kristalle abgesaugt und mit Ether gewaschen.

25 Ausbeute: 1,7 g einer Verbindung 14 (gelbe Kristalle)

0,18 g 3-Aminopyridin wurden in 10 mL Tetrahydrofuran(THF) gelöst und mit 0,4 mL Triethylamin versetzt. Anschließend wurde 0,22 g der Verbindung 14 zugegeben und für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde zur
30 Trockne eingedampft, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser extrahiert, erneut eingedampft und das Produkt aus Ethylacetat kristallisiert.

Ausbeute: 0,07 g (beige Kristalle), Smp.: 215-216°C

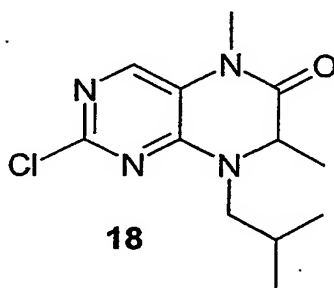
Synthese von Beispiel 58

0,05 g der Verbindung 13 wurde in 10 mL Dichlormethan suspendiert, dann mit 0,15 mL DIPEA und 0,05 g TBTU versetzt. Anschließend wurde die Lösung für 30 min gerührt und mit 0,01 mL 4-Picolylamin versetzt. Nach 18 h wurde der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und das Produkt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt, anschließend aus Ethylacetat /Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,044 g (weiße Kristalle), Smp.: 238-240°C

Beispiel 65 und 125

Zur Synthese der Verbindungen 65. und 125 wird zunächst eine Zwischenverbindung 18



wie im folgenden beschrieben hergestellt.

28,3 g Isobutylamin, 36 g R,S-2-Brompropionsäureethylester und 28 g Kaliumcarbonat wurden in 150 ml Ethylacetat 6 h unter Rückfluß gekocht.

Nach Abkühlen wurde das Salz abgesaugt, die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 37,2 g einer Verbindung 15 (gelbes Öl)

38,4 g 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin wurden in 300 ml Diethylether vorgelegt, 30 g Kaliumhydrogencarbonat in 300 ml Wasser zugegeben und auf 0° C gekühlt. 37,0 g der Verbindung 15 wurden in 300 ml Diethylether gelöst und bei 0°-3° C zugetropft. Nach 3 h wurden die Phasen getrennt, die organische Phase getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 71,6 g einer Verbindung 16

40,0 g der Verbindung 16 wurden in 300 ml Eisessig gelöst und auf 70° C erwärmt. Nach Entfernung der Heizquelle wurden 30 g Eisen portionsweise
5 zugegeben. Die Temperatur stieg auf 110° C an. Das Reaktionsgemisch wurde auf 90° C abgekühlt und 20 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde heiß filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit 300 ml Wasser und 300 ml Dichlormethan verrührt und über Kieselgur filtriert. Die Phasen
10 wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wurde aus Petrolether ausgerührt.

Ausbeute: 26,7 g einer Verbindung 17

15,0 g der Verbindung 17 wurden in 100 ml DMA vorgelegt, 4,13 ml Methyljodid
15 zugegeben und auf 5° C gekühlt. 2,60 g NaH wurden als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise zugegeben. Die Temperatur stieg auf 13° C. Nach 30 min. wurden 300 ml Eiswasser zugegeben, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 13, 9 g einer Verbindung 18

20 ¹H-NMR (250 MHz): = 7.95 (1H, s), 4.30 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (d, 3H).

Synthese von Beispiel 65

2,1 g der Verbindung 18 wurden in 10 mL Sulfolan mit 4-Aminobenzoesäure-
25 ethylester versetzt und für 2 h bei 160°C gerührt. Anschließend wurde mit Ether versetzt und die ausgefallenen Kristalle mit Ether gewaschen:

Ausbeute: 3,0 g einer Verbindung 19

3 g der Verbindung 19 wurden mit 200 mL Methanol und 25 mL 4N NaOH versetzt
30 und 4 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde mit Eisessig versetzt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 2,3 g einer Verbindung 20 (weiße Kristalle)

0,1 g der Verbindung **20** wurde in 3 mL Dichlormethan und 3 mL DMF suspendiert, und anschließend mit 0,13 g DIPEA, 0,095 g TBTU und 0,045 g Hydroxybenzotriazol (HOBt) versetzt. Anschließend wurde die Lösung für 30 min gerührt und mit 0,035 g N-Methyl-3-Picolylamin versetzt. Nach 0,5 h wurde der Ansatz mit Wasser und 1 g Kaliumcarbonat versetzt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert und das Produkt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt und anschließend aus Ethanol/Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 0.08 g

Synthese von Beispiel 125

3,7 g der Verbindung **20**, 3,8 g TBTU, 1,6 g HOBt, 5 mL DIPEA wurde in 40 mL DMF gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt, in 200 mL Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 5 mL 5%iger Kaliumcarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Ethylacetat und Ether gewaschen. Ausbeute: 1,65 g einer Verbindung **21** (gelbliche Kristalle)

0,486 g der Verbindung **21** wurden mit 0,33 g 1,2 Phenylendiamin in 10 mL Toluol 0,5 h unter Rückfluß gekocht, anschließend wurde der Ansatz eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 100 mL Ethylacetat versetzt, die org. Phase zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit wenig Ethylacetat gewaschen. Ausbeute: 0,25 g einer Verbindung **22** (weiße Kristalle)

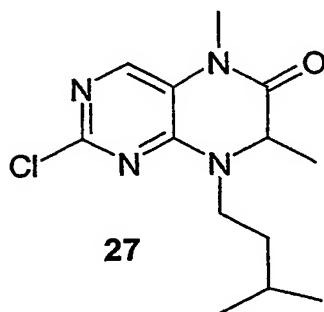
0,22g der Verbindung **22** wurden in 20 g Polyphosphorsäure 0,5 h bei 150°C gerührt, dann auf Eis gegeben und mit Ammoniak versetzt. Anschließend wurde zweimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert, die org. Phase mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Das ausgefallene Produkt (Kristalle) wurde abgesaugt und mit Ethylacetat und Ether gewaschen.

Ausbeute: 0,115 g gelbliche Kristalle, Smp.: 287°C (Zersetzung)

Beispiel 171

5

Zur Synthese der Verbindung 171 wird zunächst eine Zwischenverbindung 27



10

34,4 g N-isopentyl-benzylamin, 36,2 g 2-Brom-propionsäureethylester und 42,0 g Kaliumcarbonat wurden in 250 ml DMF vorgelegt und 3 h bei 110° C gerührt. Nach Abkühlen wurden die anorganischen Salze abfiltriert, das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Diethylether extrahiert, die org. Phase mit

15

Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 55,5 g einer Verbindung 23

20

55,5 g der Verbindung 23 wurden in 600 ml Ethanol vorgelegt, mit 20 ml 32%iger HCl und 6 g 10%iger Pd/C bei 20°C und 5 bar 20 min. hydriert. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 400 ml Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 23,5 g einer Verbindung 24, Smp. 105°C

25

23,5 g der Verbindung 24 wurden in 200 ml Wasser gelöst, und mit 20,0 g (0,103 mol) 2,4 –Dichlor-5-nitropyrimidin in 400 ml Diethylether versetzt. Nach Kühlung des Reaktionsgemisches auf -10° C wurden 50,0 g (0,499 mol) Kaliumcarbonat

portionsweise zugegeben. Es wurde 1 h bei -5°C und 1 h bei 0°C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Wasserphase wurde abgetrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft.

5 Ausbeute: 36,9 g einer Verbindung **25**

20,0 g der Verbindung **25** wurden in 280 ml Eisessig gelöst und auf 70°C erwärmt. Nach entfernen der Heizquelle wurden 17 g Eisen zugegeben. Die Temperatur stieg auf 100°C an, dann wurde 30 min. bei dieser Temperatur
10 gerührt.

Anschließend wurde heiß filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit 300 ml Dichlormethan und 30 ml 32%iger HCl versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser und wässriger Ammoniaklösung gewaschen,
15 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgerührt.

Ausbeute: 10,5 g einer Verbindung **26**, Smp.: $182^{\circ}\text{--}185^{\circ}\text{C}$

2,7 g der Verbindung **26** und 2,5 ml Methyljodid wurden in 27 ml DMA vorgelegt
20 und auf -10°C gekühlt. 0,45 g NaH, 60%ige Dispersion in Mineralöl, wurden zugegeben, 30 min. bei -5°C gerührt. Anschließend wurden 10 g Eis und 5 ml 2N HCl zugegeben und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet, zur Trockene eingedampft und über Kieselgel filtriert.

25 Ausbeute: 3,0 g der Verbindung **27** (Öl)

^1H -NMR (250 MHz): = 7.67 (1H, s), 4,32-4,07 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,42 (d, 3H), 0,95 (m, 6H).

30 Synthese von Beispiel 171

0,28 g der Verbindung **27**, 0,9 mL Sulfolan und 0,22 g p-Aminobenzoesäurebenzylamid wurden für 0,5 h bei 170°C gerührt, der Ansatz anschließend mit Ether versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,15 g, Smp.: 228-240°C, (gelbliche Kristalle)

5

Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise werden u.a. die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) erhalten.

Die in Tabelle 1 verwendeten Abkürzungen X_2 , X_3 , X_4 , X_5 und X_6 stehen jeweils für eine Verknüpfung mit einer Position in der unter Tabelle 1 aufgeführten

10 allgemeinen Formel anstelle der entsprechenden Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 .

Tabelle 1

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
1	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	H	rac.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_5 \end{array}$		
2	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} X_5 \\ \\ H_3C-CH-CH_3 \end{array}$		208
3	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} X_5 \\ \\ H_3C-CH-CH_3 \end{array}$		241
4	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	rac.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_5-CH-CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$		
5	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	rac.	$\begin{array}{c} X_5 \\ \\ H_3C-CH-CH_3 \end{array}$		175
6	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R	$\begin{array}{c} H_3C-CH-CH_3 \\ \\ X_5 \end{array}$		190
7	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$H_3C-CH_2-CH_2-X_3$	H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)




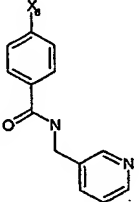


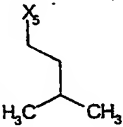
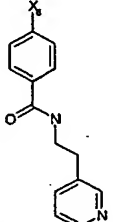


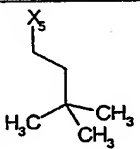
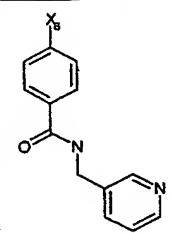


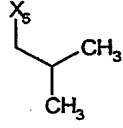
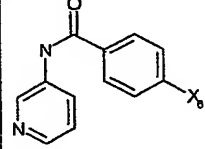


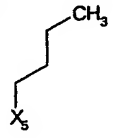
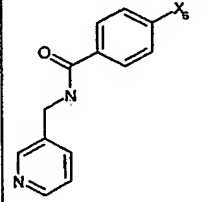


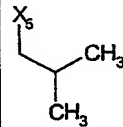
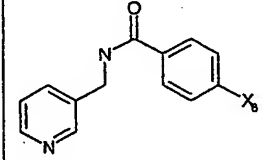

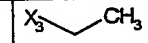
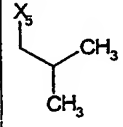
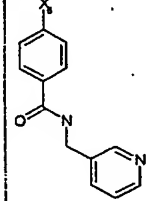
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
8			H	rac.			200
9			H	rac.			168
10			H	rac.			190
11			H	rac.			
12			H	rac.			
13			H	rac.			145
14			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)




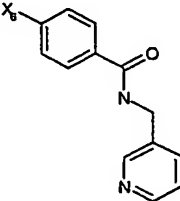


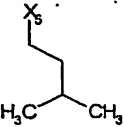
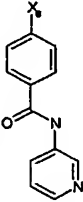


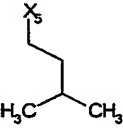
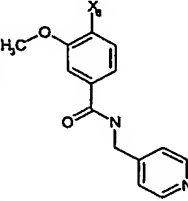



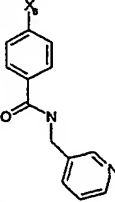


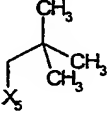
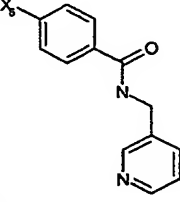


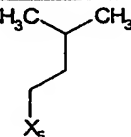
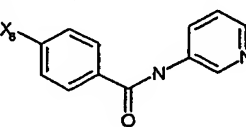


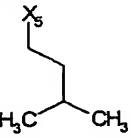
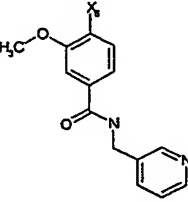
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
15			H	rac.			55
16			H	rac.			250
17			H	rac.			204
18			H	rac.			
19			H	rac.			
20			H	R			221
21			H	rac.			172

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
22			H	rac.			221
23			H	rac.			
24			H	rac.			210
25			H	R			213
26			H	rac.			188
27			H	rac.			
28			H	S			
29			H	rac.			178

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
30			H	R			175
31			H	rac.			
32			H	rac.			221
33			H	R			124
34			H	rac.			136
35			H	rac.			162
36			H	rac.			169
37			H	rac.			219

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
38			H	rac.			179
39			H	rac.			211
40			H	rac.			
41			H	rac.			
42			H	R			100
43			H	rac.			175
44			H	rac.			203

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
45			H	rac.			165
46			H	rac.			
47			H	rac.			
48			H	rac.			
49			H	rac.			
50			H	rac.			212
51			H	S			
52			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
53	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	rac.			
54	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	rac.			
55	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$		H	rac.			191
56	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	rac.			158
57	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.			230
58	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	rac.			
59	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			125

Tabelle 1 (Fortsetzung)


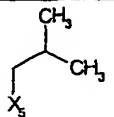
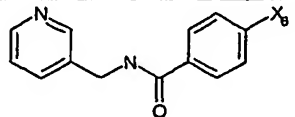


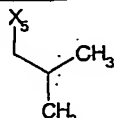
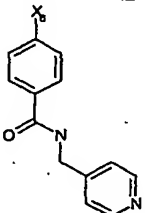


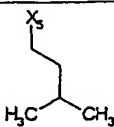
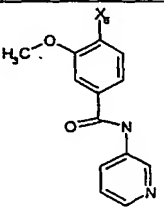


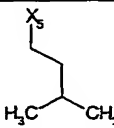
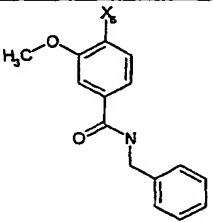


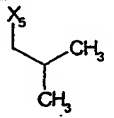
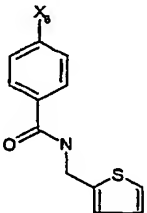

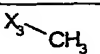
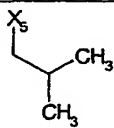
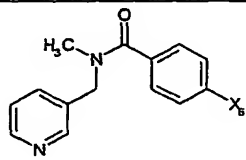

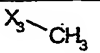
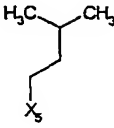
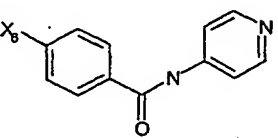
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
60		H	H	rac.			250
61			H	rac.			
62			H	rac.			169
63			H	rac.			178
64			H	rac.			
65			H	rac.			
66			H	R			225

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
67			H	rac.			
68			H	rac.			
69			H	rac.			
70			H	rac.			
71			H	rac.			
72			H	rac.			
73			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)



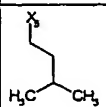
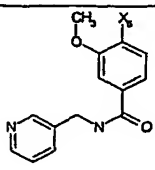


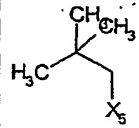
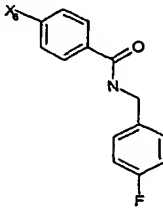


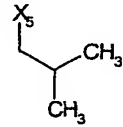
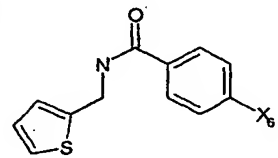


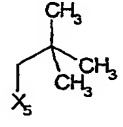
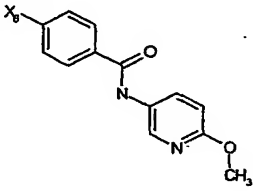


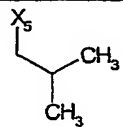
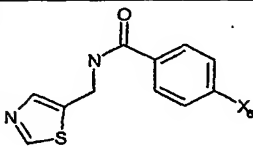

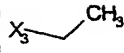
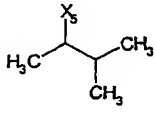
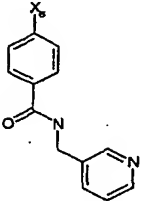


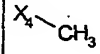
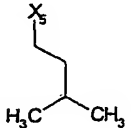
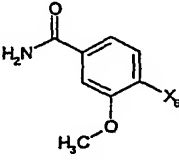


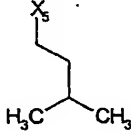
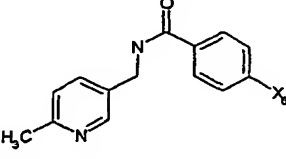
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
74							167
75			H	rac.			
76			H	rac.			246
77			H	rac.			
78			H	rac.			172
79			H	rac.			170
80				rac.			222
81			H	rac.			187

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
82			H	rac.			215
83							199
84				rac.			127
85			H	rac.			
86			H	rac.			169
87			H	rac.			250
88			H	rac.			233
89			H	rac.			160

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
90			H	rac.			154
91			H	rac.			
92			H	rac.			
93			H	rac.			
94			H	R			
95			H	rac.			150
96				rac.			300
97			H	rac.			243

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
98			H	rac.			209
99			H	rac.			182
100			H	rac.			
101			H	R			232
102			H	rac.			
103			H	rac.			
104			H	rac.			146

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
105			H	rac.			209
106			H	rac.			286
107			H	rac.			
108			H	R			202
109			H	rac.			180
110			H	rac.			
111			H	rac.			250

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
112			H	rac.			
113			H	rac.			
114							237
115			H	rac.			135
116			H	rac.			
117			H	rac.			
118			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
119			H	rac.			213
120			H	rac.			198
121			H	rac.			
122			H	rac.			
123			H	rac.			
124			H	rac.			
125			H	rac.			287

Tabelle 1 (Fortsetzung)


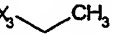
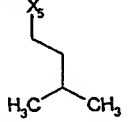
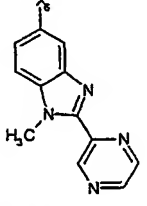


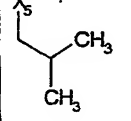
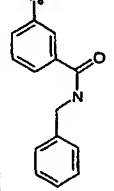


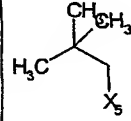
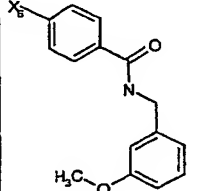


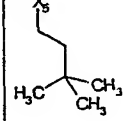
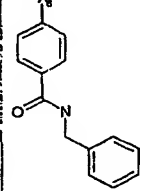


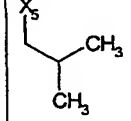
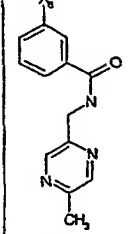



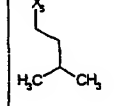
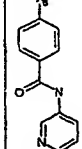


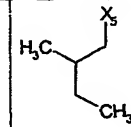
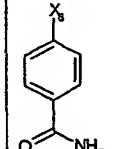
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
126			H	rac.			195
127			H	rac.			
128			H	rac.			
129			H	rac.			247
130			H	rac.			
131							281
132			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
133			H	rac.			
134			H	rac.			208
135			H	rac.			
136			H	R			192
137			H	rac.			212
138			H	rac.			
139			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
140			H	rac.			148
141			H	rac.			
142			H	rac.			
143			H	rac.			186
144							199
145			H	rac.			214
146			H	rac.			155

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
147			H	rac.			
148			H	rac.			
149			H	rac.			245
150			H	rac.			
151			H	rac.			
152			H	rac.			
153			H	rac.			
154			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)



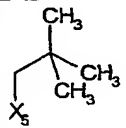
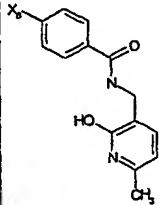


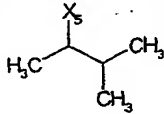
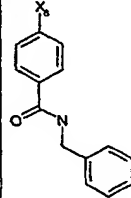


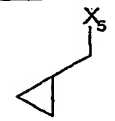
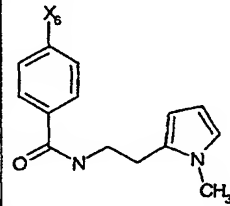


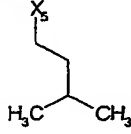
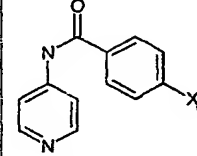


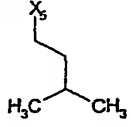
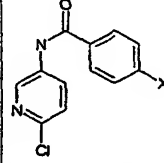



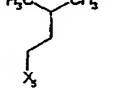
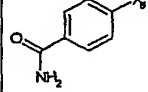



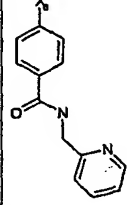


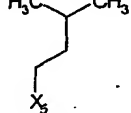
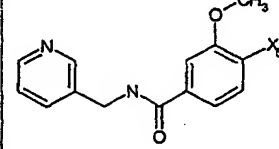
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
155			H	rac.			
156			H	rac.			265
157			H	rac.			192
158			H	rac.			222
159			H	rac.			221
160							298
161			H	rac.			181
162			H	S			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
163							172
164			H	rac.			227
165			H	rac.			258
166							266
167			H	rac.			
168				rac.			159
169							250

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
170			H	rac.			213
171			H	rac.			228
172			H	rac.			181
173			H	rac.			182
174			H	rac.			
175			H	rac.			197
176			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
177			H	rac.			216
178			H	rac.			200
179			H	rac.			197
180				rac.			143
181							234
182			H	rac.			
183			H	rac.			169

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
184			H	rac.			
185			H	rac.			198
186							202
187			H	rac.			200
188			H	rac.			
189			H	rac.			198
190							196

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
191							253
192			H	rac.			
193			H	rac.			201
194			H	rac.			250
195			H	rac.			198
196			H	rac.			245
197			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
198			H	rac.			
199			H	rac.			
200							198
201		H	H	rac.			
202			H	rac.			
203			H	rac.			198
204			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)


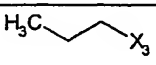

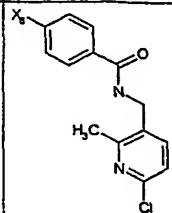

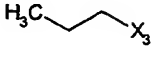
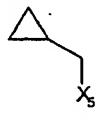
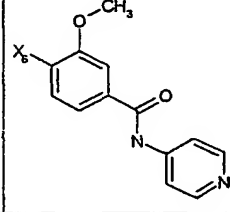


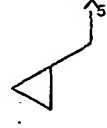
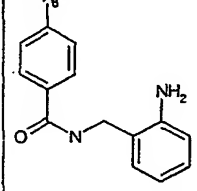


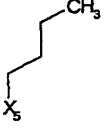
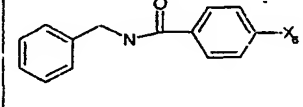

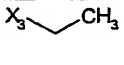

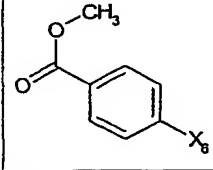


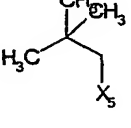
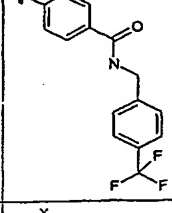



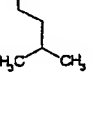
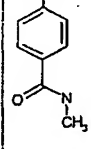
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
205			H	rac.			
206			H	rac.			
207			H	rac.			184
208			H	rac.			253
209			H	rac.			240
210			H	rac.			
211							266

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
212			H	rac.			
213			H	rac.			
214			H	rac.			
215			H	rac.			232
216			H	rac.			
217			H	rac.			
218			H	rac.			>250

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
219			H	rac.			260. (Zers.)
220			H	R			190
221			H	R			228
222			H	R			
223			H	R			243
224			H	R			258
225			H	R			
226			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)


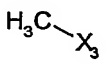
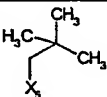
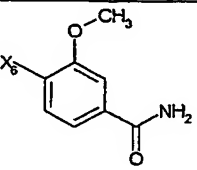

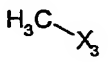
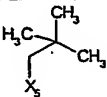
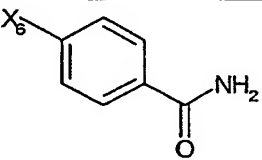

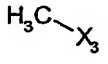
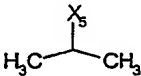
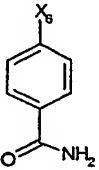

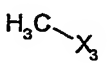
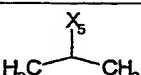
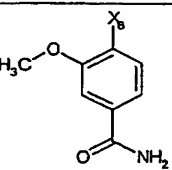

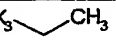
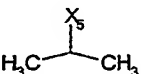
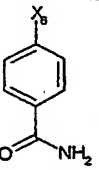


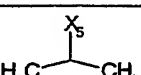
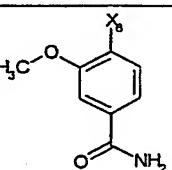

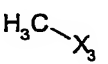

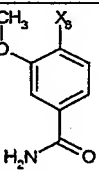

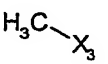

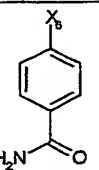
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
227			H	R			241
228			H	R			
229			H	R			300
230			H	R			200
231			H	R			232
232			H	R			149
234			H	R			197
235			H	R			226

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
236			H	R			182
237			H	R			
238			H	R			
239			H	R			
240			H	R			
241			H	R			194
242			H	R			200
243			H	R			156

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
244			H	R			195
245			H	R			147
246			H	R			
247			H	R			85
248			H	R			
249			H	R			
250			H	R			158
251			H	R			188

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
252			H	R			245
253			H	R			
254			H	R			128
255			H	R			
256			H	R			181
257			H	R			217
258			H	R			
259			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
260			H	R			
261			H	R			230
262			H	R			193
263			H	R			
264			H	R			152
265			H	R			207
266			H	R			229
267			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)


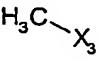
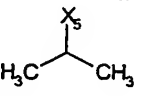
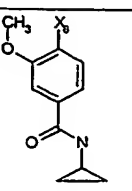

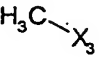
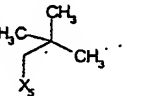
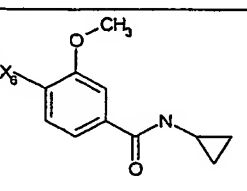

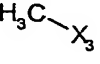
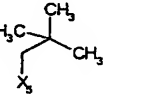
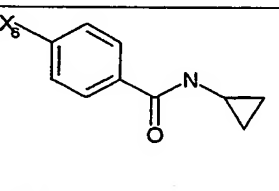

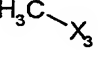
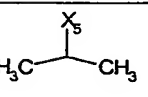
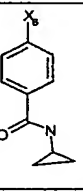

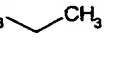
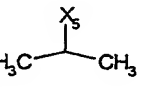
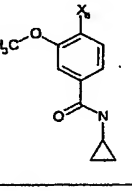

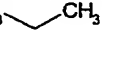
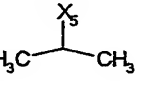
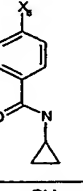

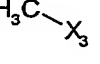
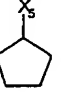
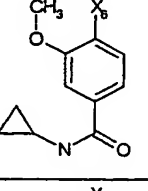

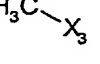
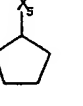
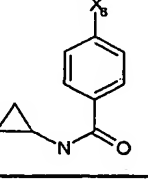
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
268			H	R			183
269			H	R			
270			H	R			161
271			H	R			282
272			H	R			157
273			H	R			129
274			H	R			164
275			H	R			219

Tabelle 1 (Fortsetzung)


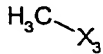

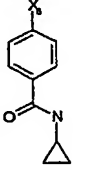

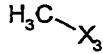

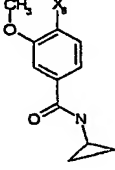

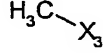

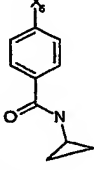

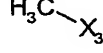

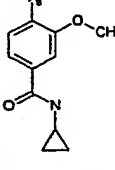

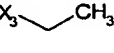

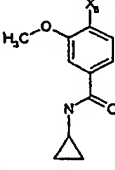

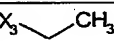

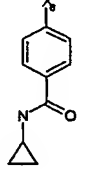

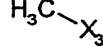

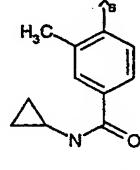

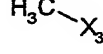

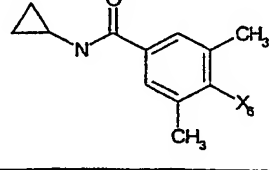
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
276			H	R			
277			H	R			200
278			H	R			200
279			H	R			
280			H	R			
281			H	R			
282			H	R			
283			H	R			277

Tabelle 1 (Fortsetzung)




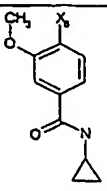



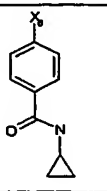


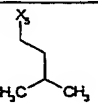
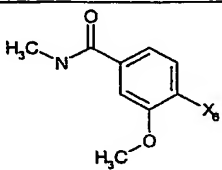


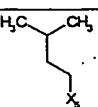
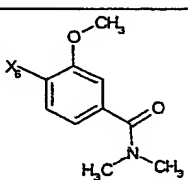

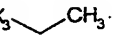
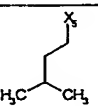
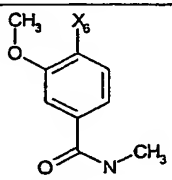

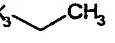
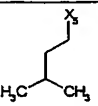
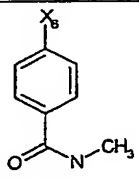


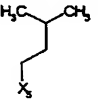
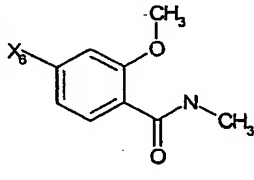


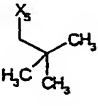
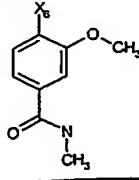
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
284			H	R			197
285			H	R			
286			H	R			182
287			H	R			
288			H	R			163
289			H	R			212
290			H	R			
291			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)


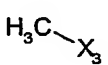
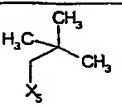
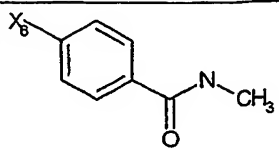

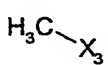
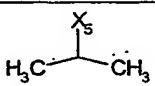
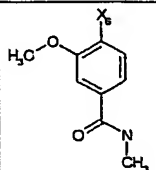

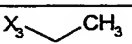
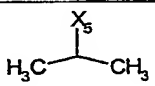
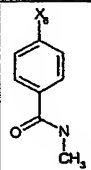

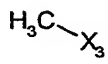

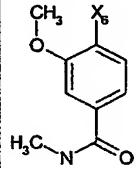

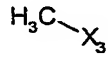

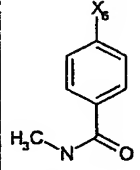

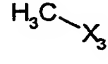

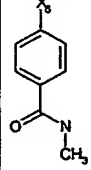

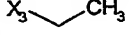
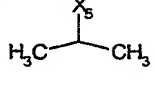
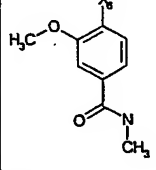

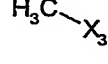

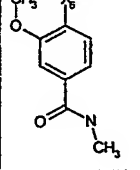
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
292			H	R			
293			H	R			200
294			H	R			144
295			H	R			221
296			H	R			150
297			H	R			
298			H	R			163
299			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
300			H	R			98
301			H	R			
302			H	R			
303			H	R			
304			H	R			
305			H	R			
306			H	R			
307			H	R			179

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
308			H	R			174
309			H	R			231
310			H	R			
311			H	R			
312			H	R			
313			H	R			
314			H	R			69
315			H	R			200

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
316			H	R			210
317			H	R			131
318			H	R			
319			H	R			145
320			H	R			
321			H	R			
322			H	R			149
323			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
324			H	R			
325			H	R			
326			H	R			
327			H	R			
328			H	R			176
329			H	R			
330			H	R			
331			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp.[°C]
332			H	R			
333			H	R			
334							250
335							236
In der vorstehenden Tabelle stehen die Abkürzungen X ¹ bis X ⁶ in den angegebenen Resten für die Bindung, die den jeweiligen Rest mit der entsprechenden Gruppe R ¹ bis R ⁶ verknüpft.							

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus.

Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen, insbesondere die inhibierende Wirkung auf die Proliferation kultivierter humaner Tumorzellen, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, wie z.B. Endothelzellen, eine Rolle spielen.

Wie durch FACS Analyse gezeigt werden konnte, ist die, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte, Proliferationsinhibition vermittelt durch einen Arrest der Zellen vor allem in der G2/M Phase des Zellzyklus. Die Zellen arretieren abhängig von den verwendeten Zellen für eine bestimmte Zeitspanne in dieser Zellzyklus Phase, bevor der programmierte Zelltod eingeleitet wird. Ein Arrest in der G2/M Phase des Zellzyklus wird z.B. durch die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen ausgelöst. Studien in Modellorganismen wie

Schizosaccharomyces pombe oder *Xenopus*, oder Untersuchungen in menschlichen Zellen haben gezeigt, das der Übergang von der G2 Phase zur Mitose durch die CDK1/Cyclin B Kinase reguliert wird (Nurse, 1990). Diese Kinase, die auch als „mitosis promoting factor“ (MPF) bezeichnet wird, phosphoryliert und reguliert dadurch eine Vielzahl von Proteinen, wie z.B. nukleäre Lamine, Kinesin-ähnliche Motorproteine, Kondensine und Golgi Matrix Proteine, die eine wichtige Rolle beim Abbau der Kernhülle, bei der Centrosomen Separation, dem Aufbau des mitotischen Spindelapparates, der Chromosomen Kondensation und Abbau des Golgi Apparates, spielen (Nigg, E., 2001). Eine murine Zell-Linie mit einer temperatursensitiven CDK1 Kinasemutante zeigt nach Temperaturerhöhung einen raschen Abbau der CDK1-Kinase und einen darauffolgenden Arrest in der G2/M Phase (Th'ng et al., 1990). Die Behandlung von humanen Tumorzellen mit Inhibitoren gegen CDK1/Cyclin B wie z.B. Butyrolacton führt ebenfalls zu einem Arrest in der G2/M Phase und anschließender Apoptose (Nishio, et al. 1996). Eine weitere Kinase, die in der G2 und Mitose Phase eine Rolle spielt, ist Polo-like Kinase 1 (Plk1), die für die Reifung der Centrosomen, für die Aktivierung der Phosphatase Cdc25C, sowie für die Aktivierung des Anaphase Promoting Complex verantwortlich ist (Glover et al., 1998, Qian, et al., 2001). Die Injektion von Plk1 Antikörpern führt zu einem G2 Arrest in nicht transformierten Zellen während Tumorzellen in der Mitosephase arretieren (Lane und Nigg, 1996). Darüber hinaus wurde auch für die Proteinkinase aurora B eine

essentielle Funktion beim Eintritt in die Mitose beschrieben. Aurora B phosphoryliert Histon H3 an Ser11 und leitet damit die Chromosomenkondensation ein (Hsu, J.Y. et al., 2000). Ein spezifischer Zellzyklusarrest in der G2/M Phase kann aber auch z.B. durch Inhibition von spezifischen Phosphatasen wie z.B. Cdc25C (Russell and Nurse, 1986) ausgelöst werden. Hefen mit defektem cdc25 Gen arretieren in der G2 Phase, während eine Überexpression von cdc25 zu einem verfrühten Eintritt in die Mitosephase führt (Russell und Nurse, 1987). Ein Arrest in der G2/M Phase kann aber auch durch Inhibition von bestimmten Motorproteinen, sogenannten Kinesinen wie z.B. Eg5 (Mayer et al., 1999), oder durch Mikrotubuli stabilisierende oder destabilisierende Agentien (z.B. Colchicin, Taxol, Etoposid, Vinblastin, Vincristin) ausgelöst werden (Schiff und Horwitz, 1980).

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören beispielsweise: Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung (Davis et al., 2001).

Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, z.B. Cytostatika, verwendet werden.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Cytotoxizitätstest an kultivierten humanen Tumorzellen und/oder in einer FACS-Analyse, beispielsweise an HeLaS3-Zellen, bestimmt. Die Verbindungen zeigten in beiden Testmethoden

eine gute bis sehr gute Wirksamkeit, d.h. beispielsweise einen EC_{50} -Wert im HeLaS3-Cytotoxizitätstest kleiner 5 μ mol, in der Regel kleiner 1 μ mol.

Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen

- 5 Zur Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen wurden Zellen der zervikalen Carcinoma Tumorzell-Linie HeLaS3 (erhalten von American Type Culture Collection (ATCC)) in Ham's F12 Medium (Life Technologies) und 10% fötalem Rinderserum (Life Technologies) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die HeLaS3 Zellen in 96-well Platten (Costar) mit
- 10 einer Dichte von 1000 Zellen pro well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37°C und 5 % CO_2) inkubiert, wobei auf jeder Platte 6 wells nur mit Medium gefüllt wurden (3 wells zur Mediumkontrolle, 3 wells zur Inkubation mit reduzierten AlamarBlue). Die Wirksubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: 1%) zu den Zellen zugegeben (jeweils als
- 15 Dreifachbestimmung) Nach 72 Stunden Inkubation wurden zu jeden well 20 μ l AlamarBlue (AccuMed International) zugesetzt, und die Zellen für weitere 7 Stunden inkubiert. Zur Kontrolle wurde zu 3 wells je 20 μ l reduziertes Alamar Blue gegeben (AlamarBlue Reagenz, das für 30 min autoklaviert wurde). Nach 7 h Inkubation wurde der Farbumsatz des AlamarBlue Reagenz in den einzelnen wells in einem
- 20 Perkin Elmer Fluoreszenzspektrophotometer bestimmt (Excitation 530 nm, Emission 590 nm, Slits 15, Integrate time 0.1). Die Menge an umgesetzten AlamarBlue Reagenz repräsentiert die metabolische Aktivität der Zellen. Die relative Zellaktivität wurde in Prozent der Kontrolle (HeLa S3 Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Zellaktivität zu 50% hemmt (IC_{50}) abgeleitet. Die
- 25 Werte wurden hierbei aus dem Mittelwert von drei Einzelbestimmungen - unter Korrektur des Leerwertes (Mediumkontrolle)- berechnet.

FACS- Analyse

- Propidium Iodid (PI) bindet stöchiometrisch an doppelsträngige DNA, und ist damit
- 30 geeignet den Prozentsatz an Zellen in der G1, S, und G2/M Phase des Zellzykluses auf der Basis des zellulären DNA Gehaltes zu bestimmen. Zellen in der G0 und G1 Phase haben einen diploiden DNA Gehalt (2N) , während Zellen in der G2 oder Mitose einen 4N DNA Gehalt haben.

- Für eine PI-Färbung wurden beispielsweise 0.4 Mio HeLaS3 Zellen auf eine 75 cm^2
- 35 Zellkulturflasche ausgesät, nach 24 h wurde entweder 1 % DMSO als Kontrolle

zugesezt, bzw. die Substanz in verschiedenen Konzentrationen (in 1% DMSO). Die Zellen wurden für 24 h mit der Substanz bzw. mit DMSO inkubiert, bevor die Zellen mit 2 x PBS gewaschen und mit Trypsin /EDTA abgelöst wurden. Die Zellen wurden zentrifugiert (1000 Upm, 5 min, 4°C), und das Zellpellet 2 x mit PBS gewaschen, bevor die Zellen in 0.1 ml PBS resuspendiert wurden. Anschließend wurden die Zellen für 16 Stunden bei 4°C oder alternativ für 2 Stunden bei -20°C mit 80% Ethanol fixiert. Die fixierten Zellen (10^6 Zellen) wurden zentrifugiert (1000 Upm, 5min, 4°C), mit PBS gewaschen und anschließend nochmals zentrifugiert. Das Zellpellet wurde in 2 ml Triton X-100 in 0.25 % PBS resuspendiert, und 5 min auf Eis inkubiert, bevor 5 ml PBS zugeben wurden und erneut zentrifugiert wurde. Das Zellpellet wurde in 350 µl PI Färbelösung (0.1 mg/ml RNase A, 10 µg/ml Proidium Iodid in 1 x PBS) resuspendiert. Die Zellen wurden für 20 min im Dunkeln mit dem Färbepuffer inkubiert, bevor sie in Probenmessgefäße für das FACS Scan überführt werden. Die DNA Messung erfolgte in einem Becton Dickinson FACS Analyzer, mit einem Argonlaser (500 mW, Emission 488 nm), und dem DNA Cell Quest Programm (BD). Die logarithmische PI Fluoreszenz wurde mit einem band-pass Filter (BP 585/42) bestimmt. Die Quantifizierung der Zellpopulationen in den einzelnen Zellzyklusphasen erfolgte mit dem ModFit LT Programm von Becton Dickinson.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 - 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes,

wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten
5 hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus
10 mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder
15 Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

20 Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiertmitteln, wobei beispielsweise
25 bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen
30 enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol
35 beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal, insbesondere bevorzugt oral. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden. Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

5

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
10	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		<hr/>
		500 mg

15

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

20

25

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
30	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		<hr/>
		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

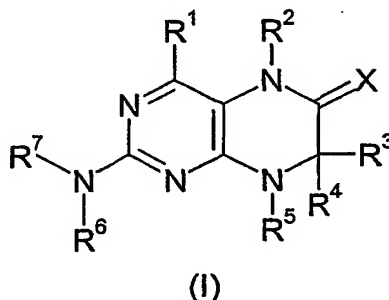
10

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

15 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 - 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

- 5 1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



10 worin

R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, NH_2 , XH , Halogen und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

15 R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO , XH , $-X-C_1-C_2$ -Alkyl und einer gegebenenfalls substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
20 gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Heterocycloalkyl, $-X$ -Aryl, $-X$ -Heteroaryl, $-X$ -Cycloalkyl, $-X$ -Heterocycloalkyl, $-NR^8$ -Aryl, $-NR^8$ -Heteroaryl, $-NR^8$ -Cycloalkyl, und $-NR^8$ -Heterocycloalkyl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $COXR^8$,
25 $CON(R^8)_2$, COR^8 und XR^8 , oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R⁵ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und -C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

R³ und R⁵ oder R⁴ und R⁵ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

5 C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R⁶ gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

R⁷ Wasserstoff oder -CO-X-C₁-C₄-Alkyl, und

10

X jeweils unabhängig voneinander, O oder S,

R⁸ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, 15 C₂-C₄-Alkynyl und Phenyl,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

20

bedeuten.

2) Verbindungen nach Anspruch 1, worin

25

X und R⁶ die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R¹ Wasserstoff,

30

R² ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer CHO, OH, und CH₃-Gruppe,

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, oder R^3 und R^4 gemeinsam eine C_2 - C_5 -Alkylbrücke,

5

R^5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder

R^3 und R^5 oder R^4 und R^5 gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

10 C_3 - C_4 -Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann, und

R^7 Wasserstoff

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
15 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

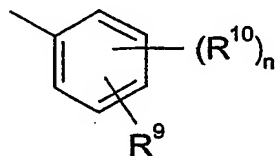
bedeuten.

20

3) Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei

R^1 - R^5 , R^7 , R^8 und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R^6 ein Rest der allgemeinen Formel



25

worin

n 1, 2, 3 oder 4,

R^9 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, $-\text{CONH}-C_1$ - C_{10} -Alkylen, $-\text{O}-\text{Aryl}$, $-\text{O}-\text{Heteroaryl}$, $-\text{O}-\text{Cycloalkyl}$, $-\text{O}-\text{Heterocycloalkyl}$, Aryl, Heteroaryl,

5 Cycloalkyl und Heterocycloalkyl oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{O}-C_1$ - C_6 -Alkyl- Q^1 , $-\text{CONR}^8-C_1$ - C_{10} -Alkyl- Q^1 , $-\text{CONR}^8-C_2$ - C_{10} -Alkenyl- Q^1 , $-\text{CONR}^8-Q^2$, Halogen, OH, $-\text{SO}_2R^8$, $-\text{SO}_2N(R^8)_2$, $-\text{COR}^8$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{N}(R^8)_2$, $-\text{NHCOR}^8$, CONR^8OC_1 - C_{10} Alkyl Q^1 und CONR^8OQ^2 ,

10

Q^1 Wasserstoff, $-\text{NHCOR}^8$, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten $-\text{NH}-\text{Aryl}$ -, $-\text{NH}-\text{Heteroaryl}$ -, Aryl-, Heteroaryl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppe,

15 Q^2 Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl-, C_3 - C_8 -Heterocycloalkyl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl und C_1 - C_4 -Alkyl- C_3 - C_8 -cycloalkyl -Gruppe,

R^{10} gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkenyl und C_1 - C_6 -Alkynyl, $-\text{O}-C_1$ - C_6 -Alkyl, $-\text{O}-C_2$ - C_6 -Alkenyl, $-\text{O}-C_2$ - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Heterocycloalkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder

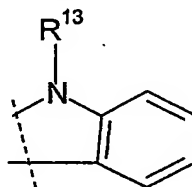
20

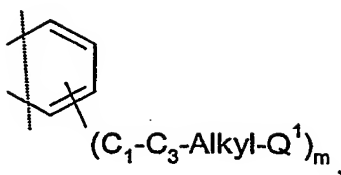
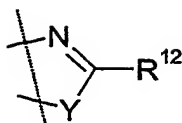
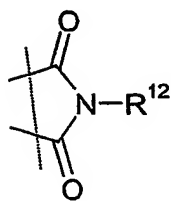
ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{OCON}(R^8)_2$, $-\text{N}(R^8)_2$, $-\text{NHCOR}^8$, $-\text{NHCON}(R^8)_2$, $-\text{NO}_2$ und Halogen,

25

oder

benachbarte Reste R^9 und R^{10} gemeinsam eine Brücke der allgemeinen Formel





Y O, S oder NR^{11} ,

m 0, 1 oder 2

5 R^{11} Wasserstoff oder C_1 - C_2 -Alkyl, und

R^{12} Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl,
- C_1 - C_3 -Alkyl-Phenyl, - C_1 - C_3 -Alkyl-Pyridyl, - C_1 - C_3 -Alkyl-Pyrazinyl, - C_1 - C_3 -Alkyl-
10 Pyrimidinyl und - C_1 - C_3 -Alkyl-Pyridazinyl,

R^{13} C_1 - C_6 -Alkyl,

bedeuten.

15 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

20

4) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

R^3 - R^6 , R^8 und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R^1 Wasserstoff,

R^2 CH_3 , und

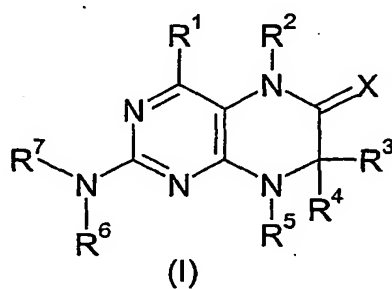
25

R^7 Wasserstoff,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

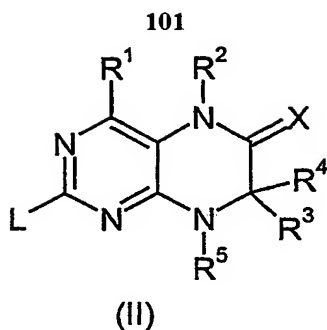
30

- 5) Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 6) Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.
- 7) Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.
- 8) Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 4 verabreicht.
- 9) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 10) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



25 worin

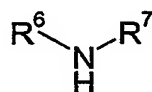
R^1 - R^7 und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin

R^1 - R^5 und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen und L eine Abgangsgruppe ist,

5 mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (III)

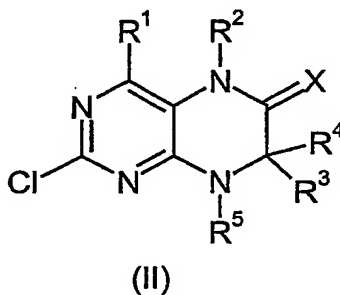


(III)

worin

10 R^6 und R^7 die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt wird.

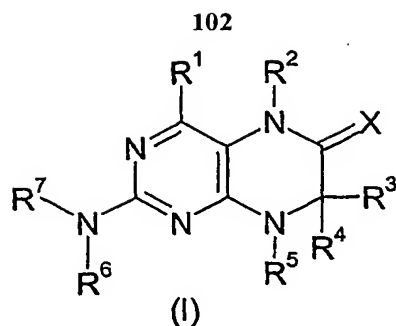
11) Verbindung der Formel (II),



15 worin

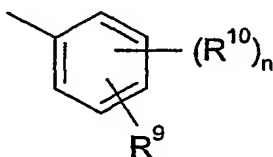
R^1 - R^5 und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen.

12) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



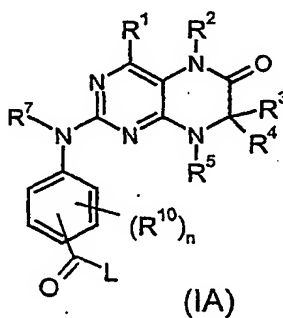
worin

R^6 ein Rest der allgemeinen Formel,



R^9 ein gegebenenfalls substituierter Rest $-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkylen oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl- Q^1 , $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkenyl- Q^1 , $-\text{CONR}^8-\text{Q}^2$, und $-\text{COOR}^8$ bedeutet, und R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (IA)



worin

R^1 bis R^5 , R^7 , R^{10} und n die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen, und

L eine Abgangsgruppe bedeutet,

mit einem primären oder sekundären Amin zu dem entsprechenden Amid oder mit einem Alkohol zu dem entsprechenden Ester umgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P35/00 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 076954 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION03.10.2002) 3 October 2002 (2002-10-03) page 1 -page 8, line 11 ---	1-12
Y	WO 01 19825 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application page 3 -page 7 ---	1-12
A	EP 0 429 149 A (BERLEX LABORATORIES) 29 May 1991 (1991-05-29) page 24 page 9, line 34 -page 10, line 51 --- -/--	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2003

Date of mailing of the international search report

06/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09728

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 399 856 A (LIPHA LYONNAISE) 28 November 1990 (1990-11-28) page 2 page 5, line 38 -page 6, line 40 -----	1-12
Y	US 5 698 556 A (CARCY L. CHAN) 16 December 1997 (1997-12-16) column 1 -column 6, line 31 -----	1-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/09728

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

**Although Claim 8 relates to a method for treatment of the human or animal body,
the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.**

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09728

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02076954	A	03-10-2002	WO 02076954 A1	03-10-2002
WO 0119825	A	22-03-2001	AU 5629500 A	17-04-2001
			BR 0013952 A	14-05-2002
			CN 1373763 T	09-10-2002
			HU 0202713 A2	28-12-2002
			NO 20021239 A	13-03-2002
			WO 0119825 A1	22-03-2001
EP 429149	A	29-05-1991	AT 188475 T	15-01-2000
			CA 2029651 A1	18-05-1991
			DE 69033414 D1	10-02-2000
			DE 69033414 T2	03-08-2000
			DK 429149 T3	13-06-2000
			EP 0429149 A1	29-05-1991
			ES 2145733 T3	16-07-2000
			GR 3033079 T3	31-08-2000
			JP 3026020 B2	27-03-2000
			JP 3170482 A	24-07-1991
			US 5602252 A	11-02-1997
			US 6025489 A	15-02-2000
			US 5854419 A	29-12-1998
EP 399856	A	28-11-1990	FR 2645152 A1	05-10-1990
			AT 126229 T	15-08-1995
			AU 630178 B2	22-10-1992
			AU 5221890 A	04-10-1990
			CA 2013324 A1	30-09-1990
			CZ 9001520 A3	11-11-1998
			DD 296927 A5	19-12-1991
			DE 69021444 D1	14-09-1995
			DE 69021444 T2	14-03-1996
			DK 399856 T3	18-09-1995
			EP 0399856 A1	28-11-1990
			ES 2078324 T3	16-12-1995
			GR 3017245 T3	30-11-1995
			HR 920759 A1	30-06-1995
			HU 53646 A2	28-11-1990
			IE 68689 B1	10-07-1996
			IL 93914 A	27-02-1994
			JP 1994320 C	22-11-1995
			JP 2304089 A	17-12-1990
			JP 7025761 B	22-03-1995
			LV 5821 B4	20-10-1997
			LV 5821 A4	20-04-1997
			NO 901430 A ,B,	01-10-1990
			NZ 233130 A	29-01-1992
			OA 9441 A	15-10-1992
			PT 93600 A ,B	20-11-1990
			SI 9010633 A ,B	28-02-1997
			SU 1836344 A3	23-08-1993
			US 5167949 A	01-12-1992
			US 5270465 A	14-12-1993
			YU 63390 A1	31-10-1991
			ZA 9002397 A	30-01-1991
US 5698556	A	16-12-1997	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09728

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P35/00 A61P31/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 02 076954 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION03.10.2002) 3. Oktober 2002 (2002-10-03) Seite 1 -Seite 8, Zeile 11 ---	1-12
Y	WO 01 19825 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 22. März 2001 (2001-03-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 3 -Seite 7 ---	1-12
A	EP 0 429 149 A (BERLEX LABORATORIES) 29. Mai 1991 (1991-05-29) Seite 24 Seite 9, Zeile 34 -Seite 10, Zeile 51 --- -/--	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/02/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 399 856 A (LIPHA LYONNAISE) 28. November 1990 (1990-11-28) Seite 2 Seite 5, Zeile 38 -Seite 6, Zeile 40 -----	1-12
Y	US 5 698 556 A (CARCY L. CHAN) 16. Dezember 1997 (1997-12-16) Spalte 1 -Spalte 6, Zeile 31 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/09728

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 8 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09728

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02076954	A	03-10-2002	WO 02076954 A1	03-10-2002
WO 0119825	A	22-03-2001	AU 5629500 A	17-04-2001
			BR 0013952 A	14-05-2002
			CN 1373763 T	09-10-2002
			HU 0202713 A2	28-12-2002
			NO 20021239 A	13-03-2002
			WO 0119825 A1	22-03-2001
EP 429149	A	29-05-1991	AT 188475 T	15-01-2000
			CA 2029651 A1	18-05-1991
			DE 69033414 D1	10-02-2000
			DE 69033414 T2	03-08-2000
			DK 429149 T3	13-06-2000
			EP 0429149 A1	29-05-1991
			ES 2145733 T3	16-07-2000
			GR 3033079 T3	31-08-2000
			JP 3026020 B2	27-03-2000
			JP 3170482 A	24-07-1991
			US 5602252 A	11-02-1997
			US 6025489 A	15-02-2000
			US 5854419 A	29-12-1998
EP 399856	A	28-11-1990	FR 2645152 A1	05-10-1990
			AT 126229 T	15-08-1995
			AU 630178 B2	22-10-1992
			AU 5221890 A	04-10-1990
			CA 2013324 A1	30-09-1990
			CZ 9001520 A3	11-11-1998
			DD 296927 A5	19-12-1991
			DE 69021444 D1	14-09-1995
			DE 69021444 T2	14-03-1996
			DK 399856 T3	18-09-1995
			EP 0399856 A1	28-11-1990
			ES 2078324 T3	16-12-1995
			GR 3017245 T3	30-11-1995
			HR 920759 A1	30-06-1995
			HU 53646 A2	28-11-1990
			IE 68689 B1	10-07-1996
			IL 93914 A	27-02-1994
			JP 1994320 C	22-11-1995
			JP 2304089 A	17-12-1990
			JP 7025761 B	22-03-1995
			LV 5821 B4	20-10-1997
			LV 5821 A4	20-04-1997
			NO 901430 A ,B,	01-10-1990
			NZ 233130 A	29-01-1992
			OA 9441 A	15-10-1992
			PT 93600 A ,B	20-11-1990
			SI 9010633 A ,B	28-02-1997
			SU 1836344 A3	23-08-1993
			US 5167949 A	01-12-1992
			US 5270465 A	14-12-1993
			YU 63390 A1	31-10-1991
			ZA 9002397 A	30-01-1991
US 5698556	A	16-12-1997	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)